Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Schneider

NON-HODGKIN-LYMPHOME
Retrospektive Analyse von Krankheitsverläufen an der Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf im Zeitraum von 1970 - 1980

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Maria Leßmann

1982

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. Schneider

NON-HODGKIN-LYMPHOME
Retrospektive Analyse von Krankheitsverläufen an der Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf im Zeitraum von 1970 - 1980

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Maria Leßmann

1982

„Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf"

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent
gez.: Prof. Dr. Fischer

Korreferent
gez.: Prof. Dr. Borchard

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung Seite 1

II. Untersuchungsmaterial und Methoden 7

1. Methode der Datensammlung 7
2. Histologische Einteilung 8
3. Methodisches Vorgehen bei der Analyse der einzelnen Entitäten 9
   a) zur Stadieneinteilung 10
   b) zu Therapieformen und Therapieergebnissen 11
   c) zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit 12
4. Vergleich zwischen niedrig und hoch malignen Lymphomen 12

III. Ergebnisse 13

1. CLL 13
2. Haarzellen-Leukämie 19
3. Mykosis fungoides 21
4. Lymphoplasmozytoides Lymphom 23
5. Zentrozytisches Lymphom 29
6. Zentrozyt.-zentrobl.Lymphom 35
7. Zentroblastisches Lymphom 41
8. Lymphoblastisches Lymphom 47
9. Immunoblastisches Lymphom 52
10. Analyse der Gesamtheit der niedrig und der hoch malignen Lymphome 59

IV. Diskussion 75

A. Diskussion der einzelnen Entitäten 75

1. CLL 75
2. Haarzellen-Leukämie 80
3. Mykosis fungoides 81
4. Lymphoplasmozytoides Lymphom 82
5. Zentrozytisches Lymphom 86
6. Zentrozyt.-zentrobl. Lymphom 89
7. Zentroblastisches Lymphom 92
8. Lymphoblastisches Lymphom 94
9. Immunoblastisches Lymphom 98

B. Gegenüberstellung hoch maligner und niedrig maligner Lymphome 101

1. Häufigkeitsverteilung 101
2. Altersverteilung 102
3. Stadienverteilung 102
4. Anamnestische Angaben und klinische Befunde 104

5. Extranodale Manifestationen 105
6. Hämatologische und serologische Parameter 106
7. Therapieergebnisse 107
8. Überlebenswahrscheinlichkeit 108
9. Todesursachen 109

C. Offene Fragen und Probleme 110

1. Zur Problematik der histopathologischen Diagnosestellung 110
2. Zur Problematik der Stadieneinteilung und Stadiendiagnostik 114
a) Stadieneinteilung 114
b) Stadiendiagnostik 117
3. Non-Hodgkin-Lymphome vom mittleren Malignitätsgrad? 119

V. Zusammenfassung 122

VI. Literaturverzeichnis 124

I. Einleitung

Im Verständnis der malignen Non-Hodgkin-Lymphome hat sich in den letzten Jahren, seit etwa 1972, ein grundlegender Wandel gezeigt. Eingeleitet wurde diese Entwicklung durch die umwälzenden Fortschritte und die Vielzahl neuer experimenteller Daten in der Lymphozyten- und Immunforschung. Vor allem die Entdeckung charakteristischer Marker für die zytogenetisch und funktionell differenten T- und B-Subpopulationen schuf die Möglichkeit, die malignen Lymphome aufgrund ihrer immunologischen Merkmale einzuteilen. So konnte auch die bis dahin vor allem im angloamerikanischen Sprachraum geltende, hauptsächlich deskriptiv-morphologische Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome nach Rappoport (32) und die alte deutsche Klassifikation der neuen Sichtweise nicht mehr genügen.
Die notwendige Suche nach besseren und dem neuen Verständnis gerechteren Einteilungen äußerte sich in einer Vielzahl von Klassifikationsversuchen. Allein 1974 erschienen vier verschiedene neue Klassifikationen, von Bennett (2), Lennert (13), Lukes und Collins (26) und schließlich von der Kieler Lymphomgruppe (25).
Diese letztere, als sogenannte Kiel-Klassifikation publizierte Einteilung, entstand durch die Zusammenarbeit deutscher und österreichischer Lymphknotenexperten. Angeregt durch die neuen Erkenntnisse der experimentellen Immunforschung bemühte sich die Kieler Lymphomgruppe, die gewonnenen Befunde auf ihre klinische Relevanz zu überprüfen. Durch die Zusammenarbeit vieler Kliniken in beiden Ländern konnten durch breit angelegte retrospektive und prospektive Studien gezeigt werden, daß diese Klassifikation sowohl den neuen Forschungsergebnissen entsprach, als auch klinische Brauchbarkeit bewies.

Da die Kiel-Klassifikation auch die Basis dieser Arbeit bildet, soll sie im folgenden mit ihren Grundlagen kurz dargestellt werden.
Das Konzept der Kiel-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome beruht auf dem Vergleich morphologischer und immunologischer Merkmale von normalen lymphatischen Zellpopulationen mit den Merkmalen, die sich diesbezüglich bei den malignen Lymphomen bieten. Als wesentliche Grundlage dienten dabei die Ergebnisse der experimentellen Immunforschung über die normale Lymphozytenentwicklung. Sie ist in Abbildung 1 schematisch dargestellt.

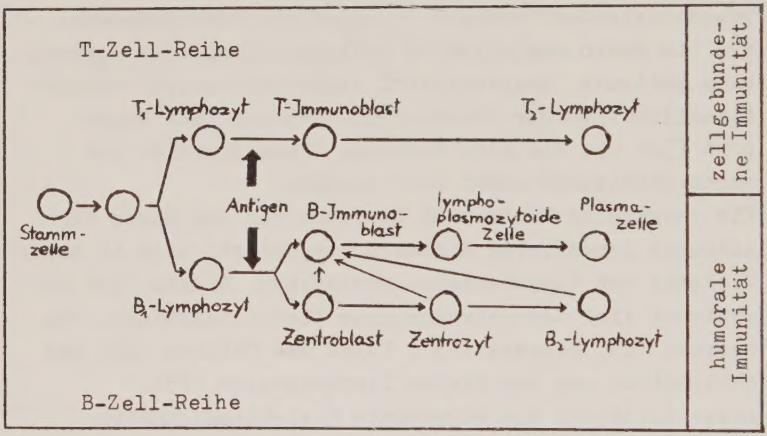


Abb.1: Schematische Darstellung der Entwicklung von lymphatischen Zellen (nach Gatien et al. - 11 u.12)

In Abb.1 ist die Entwicklung sowohl des B- als auch des T-Systems dargestellt. Da die überwiegende Mehrzahl der malignen Lymphome vom B-Zell-System ausgeht, bezieht sich die folgende Erläuterung nur auf die B-Zellentwicklungsreihe, die im unteren Teil der Abbildung zu sehen ist.
Grundsätzlich wird unterschieden zwischen einer Keimzentrumsreaktion (untere Zeile der Abbildung) und einer Plasmazellreaktion (mittlere Zeile der Abbildung). Die Keimzentrumsreaktion (KZR) dient vornehmlich der Ver-

mehrung von B-Zellen. Blut-B-Lymphozyten wandern nach Antigen-Kontakt in die Lymphknotenrinde ein und transformieren hier zu Zentroblasten mit lebhafter mitotischer Aktivität. Aus den Zentroblasten gehen in der Folge Zentrozyten hervor. Diese verlassen das Keimzentrum und zirkulieren zum Teil als B_2-Lymphozyten oder als sogenannte memory-cells im Blut. Sowohl B_2-Lymphozyten als auch Zentroblasten und Zentrozyten können in die Plasmazellreaktion (PZR) einmünden, wie auch graphisch in Abbildung 1 dargestellt ist. Neben diesen Zellen kommen als Ausgangszellen für die PZR auch B_1-Lymphozyten in Betracht, die nach Antigen-Kontakt direkt die Plasmazellreaktion, in diesem Fall auch Primärreaktion genannt, durchlaufen.

Bei klassischem Ablauf der PZR kommt es zur Transformation der oben genannten Zellen in Immunoblasten, die sich lebhaft mitotisch teilen. Die weitere Entwicklung führt über Plasmoblasten und lymphoplasmozytoide Zellen bis zur voll ausgereiften Plasmazelle.

Bei der Neuordnung der Non-Hodgkin-Lymphome durch die Kieler Lymphomgruppe wurde nun versucht, Lymphome mit gleichen morphologischen und immunologischen Merkmalen zusammenzufassen und den verschiedenen Funktions- und Reifungsformen des lymphatischen Zellsystems zuzuordnen. Es zeigte sich, daß sich für alle malignen Lymphome ein Äquivalent im normalen lymphatischen Gewebe finden läßt, so daß sich die Kiel-Klassifikation in ihrer Nomenklatur eng an dieses anlehnt. Neben dieser zytogenetisch orientierten Einteilung werden die malignen Lymphome nach ihrem biologischen Verhalten in solche von niedrigem Malignitätsgrad (im wesentlichen aus -zyten bestehend) und solche von hohem Malignitätsgrad (vornehmlich aus -blasten bestehend) unterschieden.

Unter Berücksichtigung dieser oben erläuterten morphologisch-immunologischen und biologischen Kriterien ergibt sich für die Non-Hodgkin-Lymphome nach der Kiel-Klassifi-

kation eine Einteilung in acht verschiedene Entitäten (Tab.1)

I. Lymphome von niedrigem Malignitätsgrad
1. Lymphozytische Lymphome CLL Haarzellenleukämie Mykosis fungoides Sézary-Syndrom T-Zonen-Lymphom
2. Lymphoplasmozytisches/lymphoplasmozytoides Lymphom (=Lymphome der sekretorisches Ig-bildenden Zellen)
3. Plasmozytisches Lymphom (extramedulläres, primär noduläres Lymphom)
4. Zentrozytisches Lymphom
5. Zentroblastisch-zentrozytisches Lymphom
II. Lymphome von hohem Malignitätsgrad
1. Zentroblastisches Lymphom
2. Lymphoblastisches Lymphom
3. Immunoblastisches Lymphom

Tab.1: Kiel-Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome

Seit der Publizierung der Kiel-Klassifikation 1975 ist ihr Konzept von zahlreichen europäischen Pathologen akzeptiert worden und dient inzwischen in vielen Kliniken als Arbeitsgrundlage.
Es bestehen allerdings noch immer zwei - eng miteinander verbundene - Problemkreise.:

1. Eine international befürwortete Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome liegt bislang noch nicht vor, wobei das Bestreben der Experten dahingeht, eine solche allgemein akzeptierte Klassifikation zu finden.

Grundvoraussetzung dafür ist, daß

2. für den Kliniker eine neue Klassifikation nur dann von echtem Nutzen sein kann, wenn sich den morphologisch-immunologisch definierten Krankheitsentitäten bestimmte diagnostische und prognostische Charakteristika mit den sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenzen zuordnen lassen.

Um die klinische Relevanz der Kiel-Klassifikation zu verifizieren und um die internationale Anerkennung zu erreichen, führten und führen die der Kieler Lymphomgruppe angeschlossenen Kliniken in enger Zusammenarbeit retrospektive und prospektive Studien durch.

Erste statistisch auswertbare Ergebnisse wurden 1979 von Stacher und Höcker veröffentlicht. Die Zahl der bis dahin auswertbaren Krankheitsverläufe war allerdings durch die - insgesamt gesehene - Seltenheit der Erkrankung an malignen Non-Hodgkin-Lymphomen relativ klein. (Prozentualer Anteil an der Inzidenz aller malignen Erkrankungen 3,4%)

In dieser Arbeit soll nun, ähnlich wie dies in den retrospektiven Studien der Kieler Lymphomgruppe vorgenommen wurde, die Krankheitsverläufe der an der 1. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf im Zeitraum zwischen 1970 und 1980 behandelten Patienten analysiert werden.

Ziel dieser Auswertung ist,

1. die aus den Krankheitverläufen gewonnenen Daten geordnet zusammenzustellen und einen Überblick bezüglich Diagnose, Befund, Ausbreitungsstadium, Therapie, Verlauf und Prognose zu schaffen,
2. die aus unserem Krankengut gewonnenen Ergebnisse mit den Resultaten der retrospektiven Analysen der Kieler Lymphomgruppe zu vergleichen und zu diskutieren, ob die klinische Relevanz der Kiel-Klassifikation, wie sie von Stacher und Höcker bestätigt wurde, auch für unsere Fälle von Non-Hodgkin-

Lymphomen verifizierbar ist, und

3. offene Probleme bezüglich noch im Fluß befindlicher Fragen zu den Non-Hodgkin-Lymphomen, die sich auch bei der Auswertung unseres Krankengutes ergaben, zu diskutieren.

II. Untersuchungsmaterial und Methoden

In der nachfolgenden Untersuchung wurden die Krankheitsverläufe von insgesamt 135 Patienten ausgewertet, die wegen eines Non-Hodgkin-Lymphoms im Zeitraum von 1970-1980 in der I. Medizinischen Klinik A der Universität Düsseldorf behandelt wurden.

1. Methode der Datensammlung

Die Daten wurden aus den Krankenakten des Archivs und der onkologischen Ambulanz herausgeschrieben. Fast die Hälfte aller Akten war allerdings bezüglich Verbleib des Patienten und Verlauf der Erkrankung unvollständig. Da ein Teil der Patienten nach Diagnosestellung wegen einer Radiatio in die stationäre oder ambulante Betreuung der medizinischen Strahlenklinik kam, konnten durch die dortigen Krankengeschichten die Befunde zum Teil vervollständigt werden. Darüberhinaus wurde durch einen Fragebogen, der an Hausärzte von Patienten mit fehlenden Daten verschickt wurde, noch ausstehende Informationen eingeholt.
Die für die Analyse interessierenden Daten wurden, nach folgenden Punkten geordnet, für jeden Patienten in ein Verlaufsprotokoll eingetragen:

1. Anamnese - Beginn und Art der subjektiven und objektiven Symptomatik
   - Zeitpunkt der Diagnosestellung
2. Befunde bei Dianosestellung
   a) klinisch
   b) radiologisch
   c) laborchemisch und hämatologisch
   d) bioptisch

   die Punkte a-d ergaben die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Stadium der Ann-Arbor-Stadieneinteilung
3. Therapieformen - Radiatio
   - Chemotherapie

4. Verlauf - Remission
- Progredienz
- Komplikationen

5. bei Exitus - wenn vorhanden - Sektionsprotokoll

2. Histologische Einteilung

Die Gesamtzahl der Patienten wurde, entsprechend ihrer histopathologischen Einteilung, in die einzelnen Entitäten der Kiel-Klassifikation eingeordnet. Hierbei ergab sich folgende Schwierigkeit:
In den Jahren 1970-1976 wurden die histologischen Präparate durch das pathologische Institut der Universität Düsseldorf nach der alten deutschen Klassifikation befundet. Sie kannte nur vier Haupttypen bei der Einteilung der Non-Hodgkin-Lymphome, nämlich lymphozytisches und lymphoblastisches Lymphosarkom, Retikulosarkom und das follikuläre Lymphom (Morbus Brill-Simmers). Um bei retrospektiven Studien eine Vergleichbarkeit der früheren Klassifikation mit der neuen Kiel-Klassifikation zu ermöglichen, wurde durch die Mitarbeiter der Kieler Lymphomgruppe eine Vielzahl nach alter Nomenklatur befundeter Präparate revidiert und in diesen alten Präparaten nach den morphologisch-immunologischen Charakteristika entsprechend der Kiel-Klassifikation gesucht.
Als Ergebnis dieser Untersuchung wurde 1976 von Lennert et al. (25) eine tabellarische Gegenüberstellung der früheren deutschen und der Kiel-Klassifikation veröffentlicht (Tabelle 2)

frühere deutsche Klassifikation	Kiel-Klassifikation niedrig maligne Formen
CLL lymphoide Retikulose Mykosis fungoides u. Sézary-Syndrom "atypische Lymphogranulomatose"	1. lymphozytisch CLL Haarzell-Leukämie Mykosis fungoides u. Sézary-Syndrom T-Zonen-Lymphom

z.T. Makroglobulinämie Waldenström	2. lymphoplasmozytisch (Immunozytom)
Plasmozytom	3. plasmozytisch (primär noduläres Plasmozytom)
z.T. lymphozytäres Lymphosarkom	4. zentrozytisch
großfollikuläres Lymphosarkom (Brill-Simmers)	5. zentrozytisch-zentroblastisch
frühere deutsche Klassifikation	Kiel-Klassifikation hoch maligne Formen
z.T. lymphoblastisches Lymphosarkom	1. zentroblastisch
lymphoblastisches Lymphosarkom	2. lymphoblastisch
größter Teil des Retikulosarkoms	3. immunoblastisch

Tab. 2: Vergleich der Kiel-Klassifikation mit der alten deutschen Lymphomklassifikation

Entsprechend dieser Tabelle konnten die nach alter Nomenklatur gestellten Diagnosen den Subentitäten der Kiel-Klassifikation zugeordnet werden.

3. Methodisches Vorgehen bei der Analyse der Subentitäten

Um die Fülle der gesammelten Daten sinnvoll und übersichtlich auswerten zu können, wurde in jeder einzelnen Entität nach folgenden Gesichtspunkten vorgegangen:

1. Alters- und Geschlechtsverteilung
2. Stadienverteilung bei Diagnosestellung
3. Anamnestische Angaben und Befunde der klinischen Untersuchung
4. Extranodale Manifestation des malignen Lymphoms
5. Hämatologische und laborchemische Parameter
6. Therapieformen und Therapieergebnisse
7. Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit
8. Todesursachen

Einige dieser Punkte sollen im folgenden näher erläutert werden.

a) zur Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung erfolgte nach der Definition der Ann-Arbor-Konferenz von 1971 (9). Obwohl diese Stadieneinteilung primär für die Erfassung des Ausbreitungsgrades der Lymphogranulomatose erarbeitet wurde, hat sie sich für das Staging der Non-Hodgkin-Lymphome ebenfalls bewährt. Bei der Stadieneinteilung wurde nur das Ausbreitungsstadium des Lymphoms bei Diagnosestellung berücksichtigt, unabhängig von einer Progredienz der Erkrankung im weiteren Verlauf des Beobachtungszeitraumes.
In Tabelle 3 ist die Ann-Arbor-Klassifizierung wiedergegeben.

Stadieneinteilung der Lymphogranulomatose
Stadium I Befall einer anatomischen Lymphknotenregion oder lokalisierter extralymphatischer Befall
Stadium II Befall von zwei oder mehr anatomischen Lymphknotenregionen gleichseitig vom Zwerchfell oder solitärer extralymphatischer Herd und/oder ein oder mehr Lymphknotenregionen gleichseitig vom Zwerchfell. Milz kann bei Befall unterhalb des Zwerchfells mitbefallen sein.
Stadium III Befall anatomischer Regionen beidseits vom Zwerchfell; Milz oder lokalisierte extralymphatische Herde oder beide können mitbefallen sein
Stadium IV Diffuser oder disseminierter Befall von einem oder mehreren extralymphatischen Organen oder Geweben mit oder ohne gleichzeitigen Lymphknotenbefall

Tab.3: Ann-Arbor-Klassifizierung von 1971

Eine Sonderstellung bei der Stadieneinteilung nimmt die Chronisch lymphatische Leukämie ein. Die CLL weist in der Regel bereits bei Krankheitsbeginn einen leukämischen Verlauf und eine Knochenmarksinfiltration auf, so daß

man entsprechend der Ann-Arbor-Einteilung von einem Stadium IV ausgehen müßte. Aus diesem Grunde wurde bei der CLL die Stadieneinteilung nach einer von Rai (34) 1975 vorgeschlagenen Klassifikation vorgenommen (Tab.4)

Stadium 0 Lymphozytose von über 15 000/ul im peripheren Blutbild; mehr als 40 % aller kernhaltigen Zellen des Knochenmarkes müssen Lymphozyten sein; Lymphknoten, Leber und Milz sind nicht vergrößert; Hämoglobinkonzentration ist größer als 11 g%; Thrombozytenzahl ist größer als 100 000/µl;
Stadium I Wie Stadium 0, jedoch mit vergrößerten Lymphknoten
Stadium II Wie Stadium I, jedoch mit vergrößerter Milz und/oder Leber
Stadium III Wie Stadium 0, I oder II, jedoch mit einer Hämoglobinkonzentration unter 11 g%
Stadium IV Wie Stadium 0, I, II oder III, jedoch Thrombozytenzahlen unter 100 000/µl

Tab.4: Rai-Klassifikation der CLL

b) zu Therapieformen und Therapieergebnissen

Es ist nicht Sinn und Ziel einer retrospektiven Studie, einen wissenschaftlichen Vergleich verschiedener Therapieformen und ihrer Wirkungen anzustellen. Dies bliebe einer prospektiven Studie mit von Anfang an vergleichbaren Bedingungen vorbehalten.
In dieser retrospektiven Analyse soll durch die Gegenüberstellung der Therapieformen und ihrer Wirkungen die unterschiedliche Ansprechbarkeit der einzelnen Entitäten der Non-Hodgkin-Lymphome auf kausaltherapeutische Bemühungen dargestellt werden und damit die verschiedenen Malignitätsgrade verdeutlicht werden.

Die Therapieergebnisse wurden in 3 Gruppen eingeteilt: a) Remission, b) kein Ansprechen auf die Behandlung und c) Progredienz der Erkrankung.
Um den Begriff der Remission näher differenzieren zu können, wurde zwischen einer länger dauernden (mehr als 6 Monate) und einer kurz dauernden (weniger als 6 Monate) Remission unterschieden.

c) zur Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten fand nach der Sterbetafelmethode (42) statt. Hierbei wird die Sterbewahrscheinlichkeit q nach folgender Formel berechnet:

$$q = \frac{x}{y - z/2}$$

dabei ist

x = Anzahl der Verstorbenen

y = Anzahl der noch Lebenden

z = Anzahl der vorzeitig aus der Beobachtungsgruppe und vor Ende des Beobachtungszeitraumes Ausgeschiedenen

4. Vergleich zwischen niedrig malignen und hoch malignen Non-Hodgkin-Lymphomen

Mit dem gleichen methodischen Vorgehen wie bei der Analyse der einzelnen Subentitäten wurde zum Schluß ein Vergleich zwischen der Gesamtheit der niedrig malignen und der hoch malignen Lymphome vorgenommen und die Ergebnisse dieser zwei Hauptgruppen einander gegenübergestellt.

III. Ergebnisse

1. Chronisch lymphatische Leukämie

In dieser Gruppe wurden 30 Krankheitsverläufe ausgewertet. Es handelt sich um 23 Männer und 7 Frauen. Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigt Abbildung 2. Das Erkrankungsalter lag zwischen 36 und 83 Jahren. Der Altersmedian betrug 66 Jahre. Insgesamt 25 der 30 Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Alter zwischen 50 und 80 Jahren.

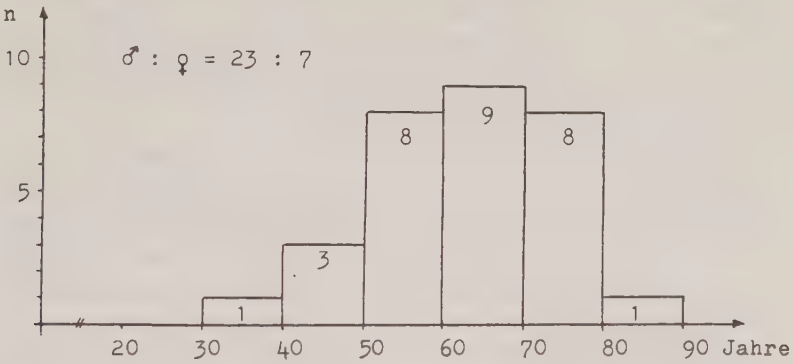


Abb.2: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Diagnosestellung

Entsprechend der unter Kapitel II (Untersuchungsmaterial und Methoden) aufgeführten speziellen Stadieneinteilung für die CLL wurden die Patienten mit ihren klinischen und hämatologischen Befunden eingeteilt. Danach befanden sich 3 Patienten im Stadium 0, 7 im Stadium I, 7 im Stadium II, 4 im Stadium III und 9 Patienten im Stadium IV.
In Tabelle 5 sind die bei der Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung erfaßten Symptome und Befunde zusammengestellt. 24 der 30 Patienten wiesen Lymphome

auf. Die Lymphknotenschwellungen waren bei 18 Patienten generalisiert, in den übrigen Fällen monolokulär. Bei 19 Patienten fand sich eine Hepatosplenomegalie. Über eine B-Symptomatik im Sinne von Fieber, Gewichtsverlust, Schwitzen und Abgeschlagenheit klagten 10 Patienten. 11 Patienten gaben bei der Anamneseerhebung rezidivierende Infektneigung in Form von Pneumonien, Bronchitiden und Herpes-zoster-Affektionen an. Bei 4 Patienten fanden sich infolge Thrombopenien petechiale Blutungen. Starke hypoproteinämische Eiweißmangelödeme führten bei einem Patienten zur Abklärung der Grunderkrankung. Bei einem weiteren Patienten fielen Hautveränderungen auf, die sich bei histologischer Abklarung als leukämische Infiltrate erwiesen. Erwähnenswert ist, daß bei 13 Patienten die Diagnose CLL ein Zufallsbefund war, der anläßlich einer Routineuntersuchung oder eines sonstigen Krankenhausaufenthaltes auffiel.

Symptomatik und Befunde	n	%
Lymphome	24	80
a) generalisiert	18	60
b) monolokulär	6	20
Hepatosplenomegalie	19	63
B-Symptomatik	10	33
rezidivierende Infekte	11	36
Eiweißmangelödem	1	3
Hautveränderungen	1	3
Zufallsbefund	13	43

Tab.5: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Patienten mit CLL

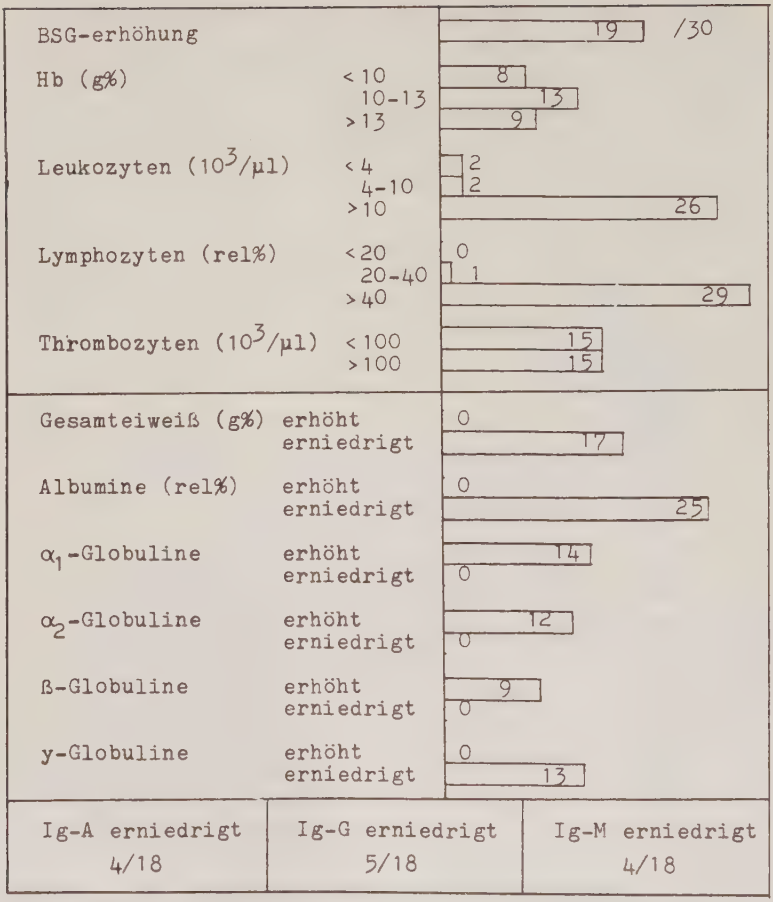
In Tabelle 6 sind die histologisch gesicherten Befunde von extranodaler Manifestation der CLL zusammengestellt. In 23 der vorliegenden 30 Fälle fand sich eine Infiltration des Knochenmarks. Wie schon oben erwähnt, fiel klinisch bei 19 Patienten eine Hepatosplenomegalie auf.

Der damit bestehende Verdacht auf Beteiligung von Leber und Milz an der Grunderkrankung wurde in allen Fällen szintigraphisch verstärkt und bioptisch bestätigt. Bei 2 Patienten wurde histologisch ein Hautbefall verifiziert. In jeweils einem Fall waren die Nieren, das Myokard und die Meningen in Form einer Meningeosis leucaemica befallen.

befallene Organe	n	%
Knochenmark	23	76
Leber/Milz	19	63
Haut	2	6
Nieren	1	3
Myokard	1	3
Meningen	1	3

Tab.6: Extranodale Manifestation der CLL

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse der hämatologischen und laborchemischen Untersuchungen zusammengestellt. Eine mäßiggradige Erhöhung der BSG fand sich in 19 der 30 Fälle. Entsprechend der CLL-spezifischen Stadieneinteilung hatten 21 Patienten bereits bei Diagnosestellung eine Anämie, davon 8 mit Werten unter 8 g%. Genau die Hälfte der Patienten wies eine Thrombozytopenie mit Werten unter 100 000/µl auf. Der größte Teil der Patienten, nämlich 26, hatten erhöhte Leukozytenzahlen mit teilweise extremen Werten bis 350 000/µl im peripheren Blutbild. Erwartungsgemäß wiesen fast alle Patienten, 29 von 30, eine absolute Lymphozytose im Differentialblutbild auf. In der Elektrophorese zeigte sich in 25 Fällen eine Hypalbuminämie und bei 13 Patienten eine Hypogammaglobulinämie, die bei 17 Patienten auch zur Erniedrigung des Gesamteiweißes führte. α_1-, α_2- und ß-Globulin-Fraktion waren entweder normal oder leicht erhöht. Bei 18 Patienten wurde eine quantitative Immunglobulinbestimmung durchgeführt. Ig-A und Ig-M fand sich viermal, Ig-G fünfmal erniedrigt.



Tab.7: Hämatologische und elektrophoretische Befunde

Eine Therapie wurde bei 19 Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse gibt Tabelle 8 wieder. Bei 7 Patienten wurde wegen des Alters von einer Therapie abgesehen, bei 4 anderen Patienten konnte wegen des schlechten Allgemeinzustandes nur noch symptomatisch behandelt werden. 18 Patienten wurden mit Chlorambucil und/oder Corticosteroiden therapiert. Unter dieser Behandlung ließ sich bei

16 Patienten eine langdauernde Remission erzielen, nur in 2 Fällen war die Remission nur kurzzeitig bzw. die Symptomatik progredient. Bei 5 Patienten mit exzessiver Splenomegalie wurde eine Bestrahlung der Milz vorgenommen, worunter es zu einer guten Verkleinerung der Milz kam. Eine Ganzkörperbestrahlung bei dem Patienten mit den leukämischen Hautinfiltraten erbrachte keine Besserung.

Therapie	ges	Remission	>6 Mon	<6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine Chemotherapie	11 18	- 17	- 16	- 1	- -	- 1
Radiatio Milz	5	5	5	-	-	-
gesamt		22	21	1	-	1

Tab.8: Therapieergebnisse bei Patienten mit CLL

Abbildung 3 zeigt die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit. Von den 30 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 13. Die ungefähre mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 64 Monaten. Danach erfolgte der Abfall der Kurve steiler als bis zu diesem Zeitpunkt

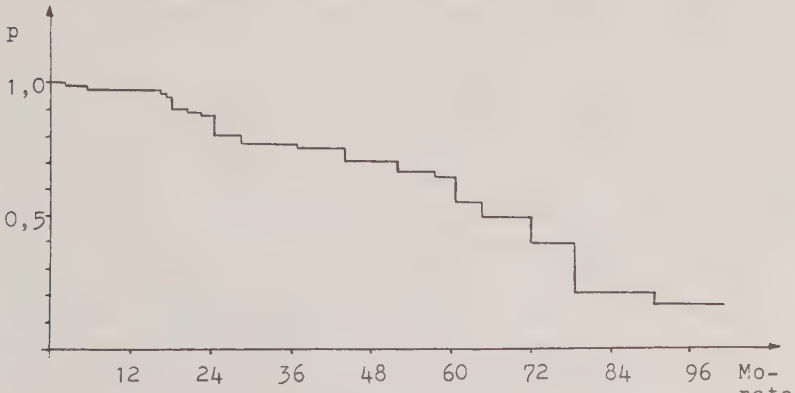


Abb.3: Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Todesursachen sind in Tabelle 9 zusammengestellt. 4 Patienten verstarben bei ausgeprägter Hypogammaglobulinämie an unbeherrschbaren Infekten, in allen 4 Fällen durch Pneumonie. Kachexie und Herz-/Kreislaufversagen war ebenfalls in 4 Fällen Todesursache. Bei 2 Patienten kam es bei akuter Thrombozytopenie zu generalisierten Blutungen. Hämolytische Krisen führten bei 2 Patienten zum Tod. Bei einem Patienten ist die Todesursache unbekannt.

Todesursachen	n = 13
Infekte	4/13
Kachexie/Herz-Kreislaufversagen	4
Blutungen	2
Hämolytische Krisen	2
unbekannt	1

Tab.9: Todesursachen bei Patienten mit CLL

2. Haarzellenleukämie

In dieser Gruppe wurden 4 Krankheitsverläufe ausgewertet. Es handelt sich um 2 Männer und 2 Frauen. Das Erkrankungsalter lag zwischen 46 und 55 Jahren, 3 der 4 Patienten waren jünger als 50 Jahre.
Alle Patienten befanden sich bei Diagnosestellung im Stadium IV. Die initiale Symptomatik, die die Patienten anamnestisch angaben und bei der klinischen Untersuchung boten, ist folgende: bei allen Patienten fiel eine Hepatosplenomegalie auf. Dies war bei 2 Patienten ein Zufallsbefund und Erstsymptomatik der Haarzellenleukämie. 2 Patienten wiesen Lymphome auf. Weitere 2 Patienten klagten über Beschwerden im Sinne einer B-Symptomatik. Bei 2 Patienten fielen petechiale Blutungen infolge Thrombozytopenie auf.
Alle Patienten wiesen einen extranodalen Befall durch das Lymphom im Knochenmark auf. Bei 2 Patienten konnte der durch den klinischen Befund bestehende Verdacht auf eine Leber- und Milzbeteiligung histologisch verifiziert werden.
Alle Patienten wiesen eine Erhöhung der BSG auf. Ebenfalls alle Patienten hatten eine Anämie, davon 3 Patienten mit Werten unter 10 g%. Bei jeweils 3 Patienten kam es zu Leuko- und Thrombozytopenien. 2 der 4 Patienten wiesen eine relative Lymphozytose im Differentialblutbild auf. Bei allen Patienten kam es zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes bei Hypalbuminämie, die übrigen Fraktionen der Elektrophorese waren meist geringgradig erhöht. Bei keinem der Patienten konnte wegen der schlechten hämatologischen Parameter und/oder wegen des primär schlechten Allgemeinzustandes eine kausale Therapie eingeleitet werden.
Alle Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, davon 3 Patienten innerhalb eines Jahres.

Todesursache war in allen Fällen die Folge einer Knochenmarksinfiltration mit Markverdrängung - Blutungsneigung bei akuten Thrombozytopenien und unbeherrschbare Infekte bei Immunschwäche.

3. Mykosis fungoides

Es wurden 4 Krankheitsverläufe ausgewertet. Es handelt sich um 3 Männer und eine Frau. Das Erkrankungsalter lag zwischen 36 und 62 Jahren, 2 der 4 Patienten waren zwischen 40 und 50 Jahre alt.
3 Patienten befanden sich bei Diagnosestellung im Stadium III, ein Patient im Stadium IV. Bei allen Patienten bestand mindestens 3 Jahre vorher ein Hautbefall durch die Mykosis fungoides, der schließlich zu einer viszeralen Beteiligung führte. Diese viszerale Manifestation fiel in allen Fällen durch die plötzliche Lymphombildung auf, so daß die Patienten zur Stadieneinteilung in die Klinik eingewiesen wurden.
Neben dem Befall der Lymphknoten kam es im weiteren Verlauf bei einem Patienten zur Beteiligung von Lungen, Pleura, Herz, Leber, Milz und Knochenmark, bei einem anderen Patienten zur Tumormanifestation in der Leber.
Bei allen Patienten fiel eine Erhöhung der BSG auf. Zu einer Hb-erniedrigung unter 10 g% kam es bei einem Patienten, ansonsten waren die Leukozyten- und Thrombozytenzahlen sowie das Differentialblutbild unauffällig. Bei allen Patienten fiel eine Hypalbuminämie und bei zwei Patienten eine Erhöhung der α_1-, α_2- und ß-Globulin-Fraktion auf.
Eine Therapie wurde bei 3 Patienten eingeleitet. In zwei Fällen von kombinierter Strahlen- und Chemotherapie konnte keine Remission erzielt werden, hier kam es bei einem Patienten unter der Therapie sogar zu einer Progredienz der Erkrankung. Bei dem dritten Patienten konnte durch alleinige Polychemotherapie eine langdauernde Remission erzielt werden.
Zwei der vier Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Bei dem ersten bestand vier Jahre vor Beginn der viszeralen Beteiligung ein Hautbefall; die viszerale

Manifestation führte dann innerhalb von 8 Monaten zum Tode. In Analogie dazu bestand die Mykosis fungoides bei dem anderen Patienten 3 Jahre, bevor der viszerale Befall innerhalb von 4 Monaten zum Tode führte. Todesursache war in einem Fall Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie, im anderen Fall Sepsis bei Knochenmarksdepression durch zytostatische Therapie.

4. Lymphoplasmozytoides Lymphom

In dieser Studie wurden 18 Fälle ausgewertet. Es handelt sich um 9 Männer und 9 Frauen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung zeigt Abbildung 4. 13 der 18 Patienten waren bei Diagnosestellung über 50 Jahre. Der größte Anteil davon - 8 Patienten - befand sich in der Gruppe der 60- bis 70-jährigen. Die Geschlechtsverteilung ergab mit 9 weiblichen und 9 männlichen Patienten keine Bevorzugung eines Geschlechts.

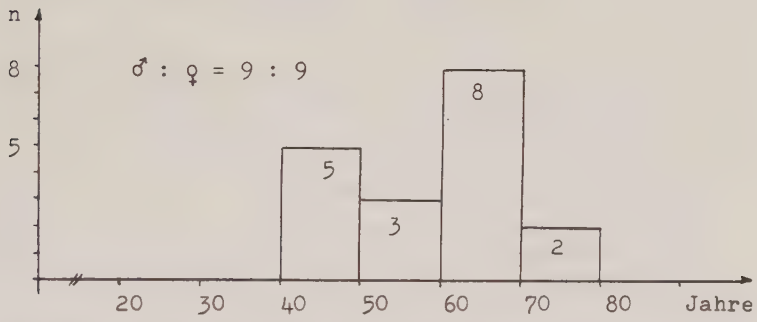


Abb.4: Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei Diagnosestellung befanden sich 13 Patienten bereits im Stadium IV, ein Patient im Stadium III, 3 Patienten im Stadium II und ein Patient im Stadium I.
In Tabelle 10 sind die anamnestischen Angaben und die klinischen Befunde bei Diagnosestellung zusammengefaßt. 7 der 18 Patienten wiesen eine Hepatosplenomegalie auf, bei 7 Patienten fielen Lymphome auf, die allerdings durchweg eine langsame Wachstumsgeschwindigkeit zeigten. 6 Patienten berichteten anamnestisch über Symptome im Sinne einer B-Symptomatik (Schwäche, Müdigkeit, Gewichtsverlust, Schweißneigung), 3 Patienten wiesen bereits bei Klinikaufnahme Störungen des hämatopoetischen bzw.

thrombopoetischen Systems auf, was klinisch durch petechiale Blutungen auffiel. Bei 2 Patienten kam es infolge schon bestehender Abwehrschwäche zu Infektionen (Pneumonie, Zoster). Ein Patient klagte anamnestisch über gastrointestinale Störungen. Hier ließ sich bei der diagnostischen Abklärung ein primärer Magenbefall verifizieren (s. unten). Interessanterweise war bei einem Patienten die durch einen Fundus paraproteinaemicus hervorgerufenen Sehstörungen das erste Symptom, das den Verdacht auf eine Erkrankung des lymphatischen Formenkreises lenkte. Zwei Patienten fielen bei einer Routineuntersuchung durch pathologische hämatologische und laborchemische Befunde auf.

anamnestische Angaben und klinische Befunde	Anzahl n=18
Lymphome	7
Hepatosplenomegalie	7
B-Symptomatik	6
Blutungsneigung	3
Infektneigung	2
gastrointestinale Störungen	1
Sehstörungen (Fundus paraprot.)	1
Zufallsbefund	2

Tab.10: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Patienten mit lymphoplasmozytoidem Lymphom

In Tabelle 11 sind die histologisch gesicherten Befunde von extranodaler Manifestation des lymphoplasmozytoiden Lymphoms zusammengestellt. 12 der 18 Patienten wiesen einen Knochenmarksbefall auf. Eine Manifestation des Lymphoms in Leber und Milz wurde bei 4 Patienten nachgewiesen, wobei klinisch insgesamt 7 eine Hepatosplenomegalie zeigten (s. oben). Zwei Patienten wiesen einen Hautbefall auf, bei einem Patienten war dies die primäre Manifestation des Lymphoms. Weitere befallene Organe waren bei jeweils einem Patienten der Magen - ebenfalls

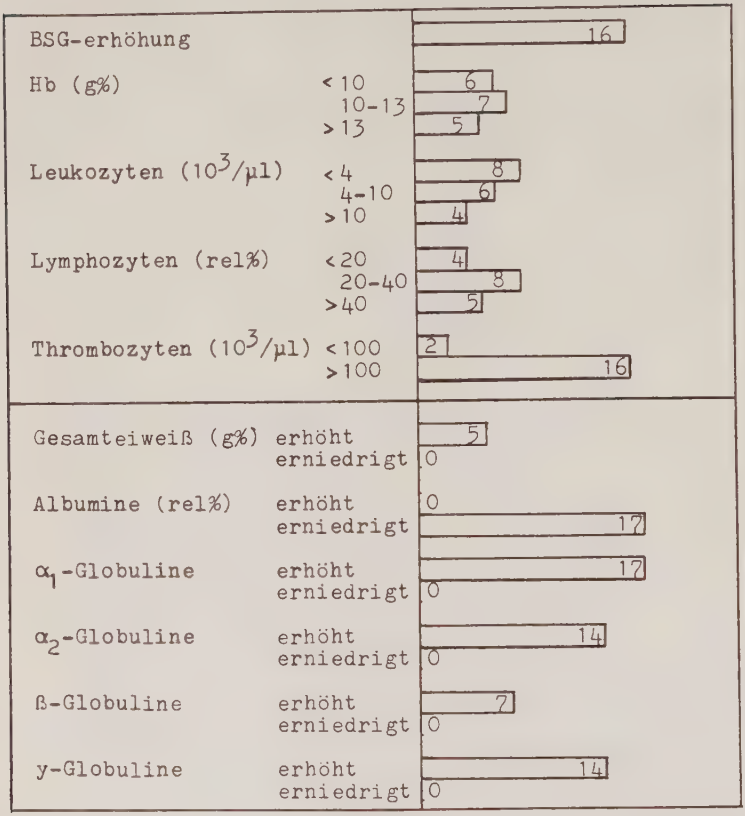
als primäre Manifestation -, die Lunge und der Waldeyer´sche Rachenring mit weichem Gaumen.

befallene Organe	Anzahl n=18
Knochenmark	12/18
Leber/Milz	4
Haut	2
Magen	1
Lunge	1
Rachenring	1

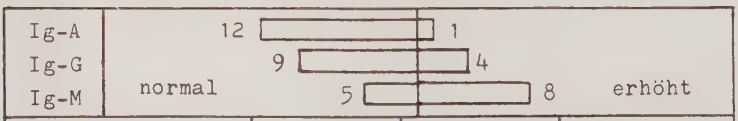
Tab.11: Extranodale Manifestation des lymphoplasmozytoiden Lymphoms

Die hämatologischen und klinisch-chemischen Befunde der Patienten mit lymphoplasmozytoidem Lymphom sind in Tabelle 12 zusammengestellt. 16 der 18 Patienten zeigten eine zumeist deutliche Senkungsbeschleunigung. Die Hämoglobinwerte waren bei 13 Patienten erniedrigt - allerdings nicht gravierend. Im weißen Blutbild fielen 8 leukozytopenische Verläufe auf, wobei aber eine Korrelation zu einer relativen Lymphozytose nicht festzustellen war. Die Thrombozytenzahlen lagen bei 16 der 18 Patienten im Normbereich. In der Elektrophorese fand sich bei allen vorliegenden 17 Befunden eine deutliche Hypalbuminämie und Erhöhung der α_1-Globulin-Fraktion. Die α_2-Globulin-Fraktion war bei 14 Patienten, die ß-Globulin-Fraktion bei 9 Patienten erhöht. Erwartungsgemäß zeigte die y-Globulin-Fraktion bei 14 Patienten eine deutliche Erhöhung als Ausdruck der Immunglobulinproduktion durch die Lymphomzellen. Die Werte für die y-Globuline betrugen bis zu 8 g%, so daß dieser Befund in 6 Fällen zu einer starken Vermehrung des Gesamteiweißes führte. Bei der quantitativen Immunglobulinbestimmung war Ig-M achtmal, Ig-G viermal und Ig-A einmal erhöht. Ein monoklonales Immunglobulin mit Ig-M-Antigen-verwandtschaft fand sich bei 8 Patienten, mit Ig-G-Antigen-verwandtschaft in einem Fall. Die Befunde der Immunelektro-

sind gesondert in Tabelle 13 zusammengefaßt.



Tab.12: Hämatologische und elektrophoretische Befunde



monoklonales Immunglobulin	mit Ig-A-verwandtschaft	mit Ig-G-verwandtschaft	mit Ig-M-verwandtschaft
n	0	1	8

Tab.13: Ergebnisse der quantitativen Immunelektrophorese und der Suche nach monoklonalen Immunglobulinen

Eine Therapie wurde bei 14 Patienten eingeleitet. Bei 2 Patienten wurde wegen des Alters von einer Therapie abgesehen, ein anderer konnte wegen des schon bei Diagnosestellung sehr schlechten Allgemeinzustandes nur noch symptomatisch-palliativ behandelt werden. Ein vierter Patient lehnte jegliche Therapie ab. 7 Patienten wurden polychemotherapeutisch behandelt. Bei allen ließ sich eine Remission erzielen, die bei 6 Patienten länger anhielt. Bei 4 Patienten wurde eine Radiatio vergrößerter Lymphknotengruppen durchgeführt. Unter dieser Therapie kam es bei 3 Patienten zu langdauernder Remission, nur in einem Fall sprach das Lymphom nicht auf die Therapie an. Kombiniert strahlen- und chemotherapeutisch behandelt wurden 3 Patienten, die sich allerdings schon bei Beginn der Behandlung in einem schlechten Allgemeinzustand befanden. Bei 2 dieser Patienten konnte keine Remission erzielt werden, bei dem dritten nur eine kurzdauernde. (Tabelle 14)

Therapie	ges	Remission	>6 Mon	<6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine	4	-	-	-	-	-
Chemotherapie	7	7	6	1	-	-
Chemotherapie +Radiatio	3	1	-	1	2	-
Radiatio	4	3	3	-	1	-
gesamt		11	9	2	3	-

Tab.14: Therapieergebnisse bei Patienten mit lymphoplasmozytoidem malignen Lymphom

Abbildung 5 zeigt die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit. Von den 18 Patienten verstarben 8 im Beobachtungszeitraum. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 25 Monaten. Nach dieser mittleren Wahrscheinlichkeit erfolgte der Abfall der Kurve nur noch sehr flach.

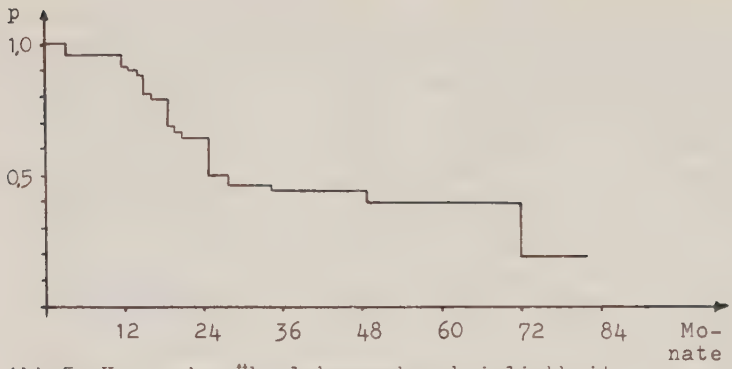


Abb.5: Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit

In Tabelle 15 sind die Todesursachen der 8 verstorbenen Patienten zusammengestellt. Bei 3 Patienten führte eine generalisierte Blutungsneigung bei Panzytopenie zum Tode. Bei den beiden Patienten, die schon klinisch durch rezidivierende Infektneigung aufgefallen waren, kam es in beiden Fällen zu schweren Pneumonien, die antibiotisch nicht zu beeinflussen waren. Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie war bei 2 Patienten Todesursache. In einem Fall war die Todesursache weder aus der Krankenakte noch vom Hausarzt zu eruieren.

Todesursache	Anzahl n=18
generalisierte Blutungsneigung	3/18
Infektneigung	2
Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie	2
unbekannt	1

Tab.15: Todesursachen bei Patienten mit lymphoplasmozytoidem malignen Lymphom

5. Zentrozytisches Lymphom

In dieser Gruppe konnten 10 Krankheitsverläufe ausgewertet werden. Abbildung 6 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Der Altersmedian betrug 49 Jahre. Bei der Geschlechtsverteilung fiel das deutliche Überwiegen des männlichen Geschlechts auf mit einem Verhältnis männlich:weiblich von 8:2.

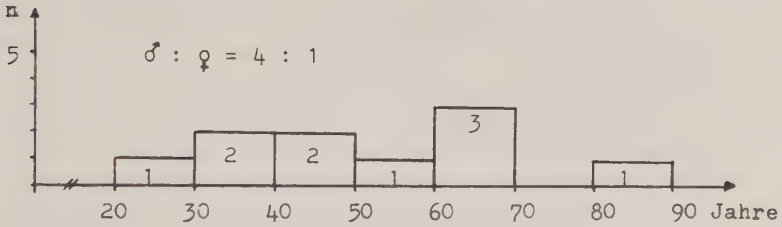


Abb.6: Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Bei der Diagnosestellung befanden sich 5 Patienten bereits im Stadium IV, zwei im Stadium III und jeweils ein Patient im Stadium I bzw. II.
In Tabelle 16 sind die initialen Symptome und die klinischen Befunde zusammengefaßt, die zur Abklärung der Erkrankung bzw. zur Diagnosestellung führten. 7 der 10 Patienten wiesen Lymphome auf, wobei 2 Patienten anamnestische Angaben über eine besonders rasche Progredienz des Lymphknotenwachstums machen konnten. Bei 2 Patienten kam es im Rahmen von Lymphombildung zu Lymphabflußstauungen. Eine B-Symptomatik im Sinne von Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Gewichtsverlust fand sich bei 4 Patienten. 4 Patienten wiesen eine Hepatosplenomegalie auf, wobei sich dieser klinische Befund bei 2 Patienten auch histologisch als Organmanifestation bestätigte. Eine

extralymphatische Erstmanifestation fand sich zweimal als kleiner Tumor an der Bindehaut des Auges bei dem einen Patienten und als faustgroße, indolente Schwellung des Hodens bei einem 43-jährigen Patienten. Als Zufallsbefund wurde bei einer Patientin eine Splenomegalie festgestellt, die zur Abklärung und schließlich zur Diagnose führten.

Symptome und Befunde	Anzahl n=10
Lymphome	7/10
rasch progredient	2
mit Lymphabflußstörungen	2
B-Symptomatik	4
Splenomegalie	4
extralymphatische Erstmanifestation	2
Tumor der Bindehaut	1
Tumor des Hodens	1
Zufallsbefund	1

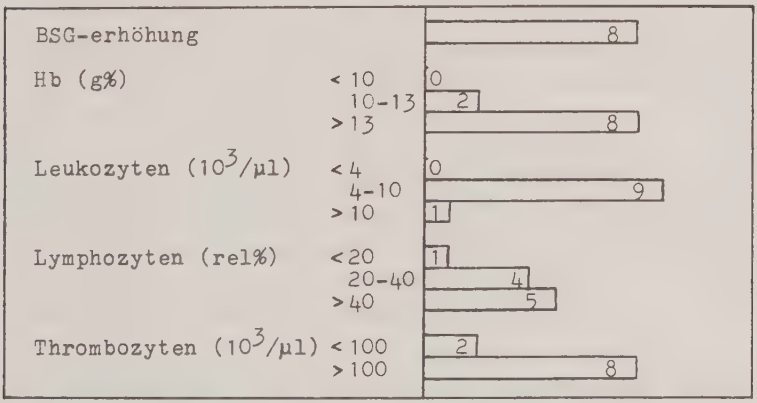
Tab.16: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Patienten mit zentrozytischem Lymphom

Alle Patienten im Stadium IV wiesen einen Knochenmarksbefall auf. Lunge und Pleura waren bei 3 Patienten befallen. Dies führte bei 2 Patienten während des Krankheitsverlaufes zu rezidivierenden Pleuraergüssen, wobei zytologisch im Pleurapunktat Lymphomzellen nachgewiesen werden konnten. Wie schon oben in den Erläuterungen zu Tabelle 16 erwähnt, wiesen 4 Patienten klinisch eine Hepatosplenomegalie auf, die sich histologisch bei 2 Patienten als Organmanifestation des zentrozytischen Lymphoms an Leber und Milz bestätigte. Ebenso wurde schon der Befall von Bindehaut und Hoden bei 2 Patienten oben erwähnt. Tabelle 17 faßt noch einmal alle histologisch nachgewiesenen Befunde von extralymphatischer Manifestation und deren zahlenmäßige Verteilung zusammen.

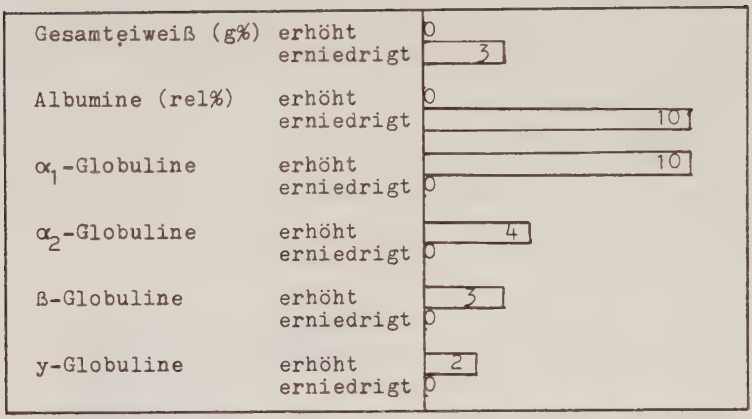
befallene Organe	Anzahl n=10
Knochenmark	5/10
Lunge/Pleura	3
Leber/Milz	2
Bindehaut	1
Hoden	1

Tab.17: Organbefall bei Patienten mit zentrozytischem Lymphom

In Tabelle 18 sind die hämatologischen und klinisch-chemischen Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zusammengefaßt. Eine BSG-erhöhung fand sich bei 8 der 10 Patienten. Hämoglobin, Leukozyten- und Thrombozytenzahlen waren nicht gravierend verändert. Im Differentialblutbild fiel allerdings bei 5 Patienten eine mäßige relative Lymphozytose auf. Die Elektrophorese zeigte bei allen Patienten eine Verschiebung im Sinne einer Hypalbuminämie und einer Erhöhung der α_1-Globuline. Die Hypalbuminämie war bei 3 Patienten so stark ausgeprägt, daß es trotz der Erhöhung der anderen Globulinfraktionen zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes kam.



Tab.18a: Hämatologische Befunde bei Patienten mit zentrozytischem Lymphom



Tab.18b: Elektrophoretische Befunde bei Patienten mit zentrozytischem Lymphom

Eine Therapie wurde bei 7 der 10 Patienten eingeleitet. Bei einem Patienten wurde wegen des Alters von einer Therapie abgesehen; bei einem anderen Patienten im Stadium I wurde bei gutem subjektiven Wohlbefinden unter ständigen Kontrollen zunächst abgewartet. In einem Fall war nur noch eine palliative Behandlung möglich.
Art und Effekt der durchgeführten Therapien sind in Tabelle 19 zusammengefaßt. 2 Patienten wurden polychemotherapeutisch behandelt. Beide gingen in Remission, die länger als 6 Monate anhielt. Bei beiden kam es nach längerem Intervall zu einem Rezidiv, das dann nicht mehr auf die zytostatische Therapie ansprach. 2 Patienten wurden kombiniert mit Chemotherapie und Bestrahlung behandelt. Bei beiden ließ sich eine - allerdings nur kurzzeitige - Remission erzielen. Einer alleinigen Radiatio wurden 3 Patienten unterzogen. Bei 2 Patienten konnte eine langdauernde Remission erreicht werden, bei dem dritten war der Tumor schon unter der Therapie progredient.

Therapie	ges	Remission	>6 Mon	<6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine Chemotherapie	3	-	-	-	-	-
Chemotherapie +Radiatio	2	2	2	-	-	-
Radiatio	2	2	-	2	-	-
gesamt	3	2	2	-	-	1
		6	4	2	-	1

Tab.19: Therapieergebnisse bei Patienten mit zentrozytischem Lymphom

Abbildung 7 zeigt die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit. Von den 10 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 5. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 20 Monaten.

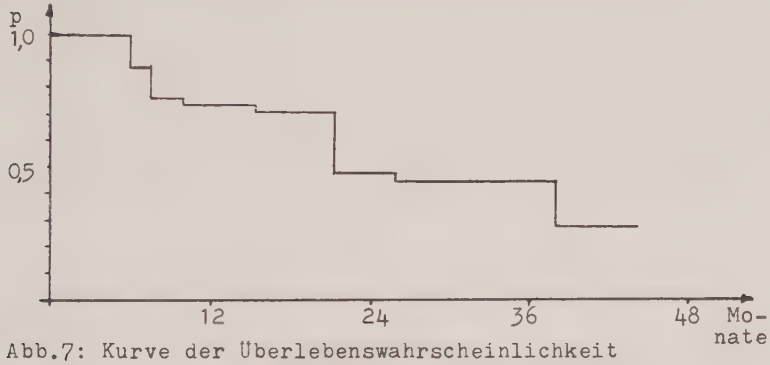


Abb.7: Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Todesursachen sind in Tabelle 20 zusammengestellt. 3 Patienten verstarben an den Folgen einer Knochenmarksverdrängung durch das Lymphom in Form von Abwehrschwäche bei Leukopenie bzw. Blutungsneigung bei Thrombozytopenie. Bei einem Patienten war die Todesursache Herz-/Kreislaufversagen, in einem Fall ist die Todesursache unbekannt.

Todesursachen	Anzahl n=10
Sepsis bei Leukozytopenie Pneumonie	2/10
zerebrale Blutung bei Thrombopenie	1
Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie	1
unbekannt	1

Tab.20: Todesursachen bei Patienten mit zentrozytischem Lymphom

6. Zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom

In dieser Gruppe konnten 28 Krankheitsverläufe ausgewertet werden. Bei den Patienten handelt es sich um 17 Männer und 11 Frauen. Das Erkrankungsalter lag zwischen 21 und 78 Jahren. Der Altersmedian betrug 53 Jahre. Abbildung 8 zeigt die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Erkrankten bezüglich der Altersverteilung bestand nicht.

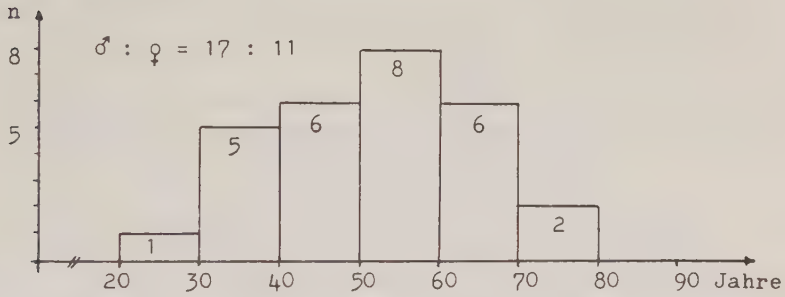


Abb.8: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Diagnosestellung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befanden sich 24 Patienten bereits im Stadium III und IV, 4 Patienten im Stadium I und II.
In Tabelle 21 sind die bei der Anamneseerhebung und der klinischen Untersuchung erfaßten Befunde zusammengefaßt. 23 Patienten wiesen Lymphome auf, bei 4 Patienten waren diese mit bereits erheblichen Lymphabflußstörungen verbunden. Über eine B-Symptomatik im Sinne von Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Schweißneigung und Fieber klagten 12 Patienten. Bei 19 Patienten fand sich eine Hepatosplenomegalie, die sich in 14 Fällen histologisch verifizieren ließ. 2 Patienten fielen durch mit starker Dyspnoe verbundene massive Pleuraergüsse bei

Lungen-/Pleurabefall auf. Bei 2 Patienten kam es zu einem Skelettbefall, der mit Knochendestruktionen und Infiltration der umgebenden Weichteile verbunden war. Ein Patient war bei Diagnosestellung schon in sehr schlechtem Allgemeinzustand; bei bestehender Panzytopenie fiel er durch massive petechiale Blutungen auf.

Symptome und Befunde	n=28	%
Lymphome	23	82
Hepatosplenomegalie	19	68
B-Symptomatik	12	43
Dyspnoe (bei Lungen-/Pleurabefall)	2	7
Skelettbefall	2	7
petechiale Blutungen	1	3,5

Tab.21: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Patienten mit zentroz.-zentrobl.Lymphom

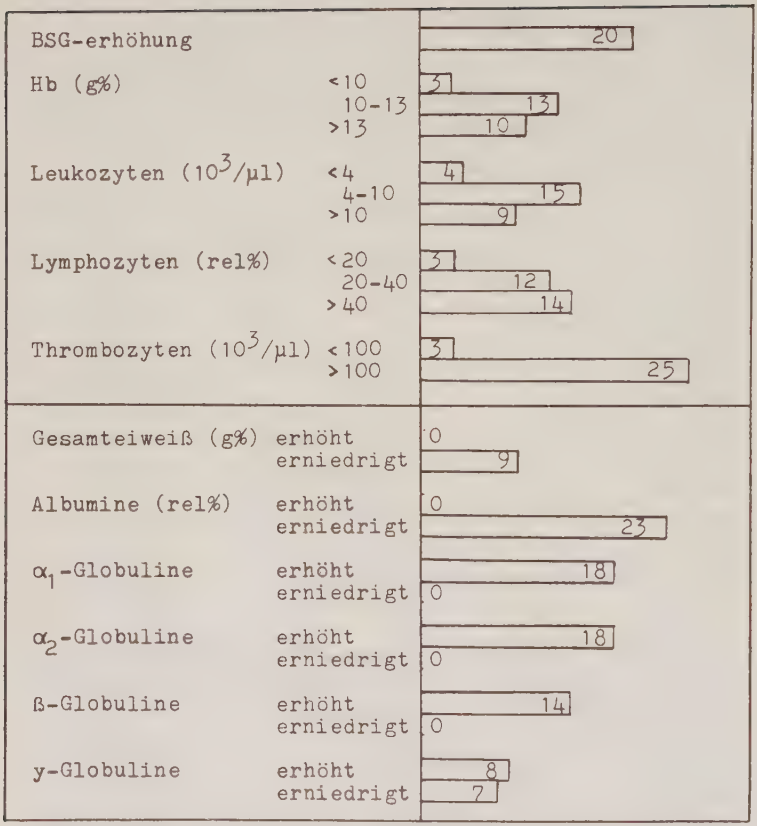
In Tabelle 22 sind die histologisch gesicherten Befunde von extranodaler Manifestation des zentrozyt.-zentrobl. Lymphoms zusammengestellt. Bei 16 Patienten fand sich eine Infiltration des Knochenmarks; Leber und Milz waren bei 14 Patienten an der Grunderkrankung beteiligt, wobei - wie schon erwähnt - 19 Patienten eine Hepatosplenomegalie aufwiesen. Eine Manifestation des Gastrointestinum wiesen 7 Patienten auf, 4 davon als Primärbefall ohne nachweisbare Beteiligung von Lymphknoten. In 4 Fällen fand sich eine Durchsetzung des Nierenparenchyms, die in einem Fall bis zur Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention führte. Die Haut war bei 3 Patienten durch Lymphomzellen infiltriert. Rezidivierende Pleuraergüsse hatten bei 2 Patienten schon klinisch den Verdacht auf eine Manifestation des malignen Lymphoms in Lunge und Pleura gelenkt, was sich auch zytologisch bei der Untersuchung des Pleurapunktates bestätigte. Weitere Manifestationen mit entsprechenden neurologischen Aus-

fällen zeigten sich bei 2 Patienten am ZNS, an der Schädelbasis und im Spinalkanal. Bei ebenfalls 2 Patienten kam es zu einem Skelettbefall. Schilddrüse und Hoden mit umgebenden Weichteilen fand sich jeweils einmal befallen.

befallene Organe	n=28	%
Knochenmark	16	57
Leber/Milz	14	50
Gastrointestinum	7	25
Nieren	4	14
Haut	3	11
Lunge/Pleura	2	7
ZNS	2	7
Skelett	2	7
Schilddrüse	1	3,5
Hoden	1	3,5

Tab.22: Extranodale Manifestation bei Patienten mit zentrozyt.-zentrobl. Lymphom

Die Ergebnisse der hämatologischen und elektrophoretischen Untersuchungen sind in Tabelle 23 zusammengestellt. Eine BSG-erhöhung fand sich bei 20 Patienten. 13, also etwa die Hälfte aller Patienten, wiesen eine mäßiggradige Anämie mit Werten zwischen 10 und 13 g% auf. Bei 9 Patienten kam es zu leicht leukämischen Verläufen mit Werten bis zu 25 000/µl, wobei im Differentialblutbild bei diesen und 5 weiteren Patienten eine relative Lymphozytose auffiel. Die Thrombozyten lagen bei 25 der 28 Patienten im Normbereich. In der Elektrophorese zeigte sich bei 23 der 28 vorliegenden Befunde eine deutliche Hypalbuminämie, die in 9 Fällen zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes führte. Dagegen war die α_1- und die α_2-Globulin-Fraktion in je 18 Fällen und die ß-Globulin-Fraktion in 14 Fällen erhöht.



Tab.23: Hämatologische und elektrophoretische Befunde

In Tabelle 24 sind die Ergebnisse der Therapie zusammengestellt. Von 2 Patienten waren die Unterlagen über den weiteren Verlauf nach Therapiebeginn nicht mehr zu verfolgen. 3 Patienten waren bei Diagnosestellung schon in so reduziertem Allgemeinzustand, daß sie nur noch symptomatisch behandelt werden konnten. Eine Polychemotherapie wurde bei 8 Patienten eingeleitet; bei allen konnte eine Remission erreicht werden, wobei 6 Patienten in länger dauernde Remission gingen. Eine kombinierte Therapie in

Form von Chemotherapie und Radiatio wurde bei 6 Patienten durchgeführt. Auch mit dieser Behandlung konnte bei allen eine Remission erzielt werden, die sich bei 5 Patienten als anhaltend erwies. Mit einer alleinigen Strahlentherapie wurden 8 Patienten in den Stadien I und II behandelt. Mit dieser Therapie konnten 4 langdauernde Remissionen erzielt werden. Bei einem Patient sprach das Lymphom nicht auf die Bestrahlung an, während eine daraufhin eingeleitete Polychemotherapie zu einer anhaltenden Remission führte. Bei 3 strahlentherapeutisch behandelten Patienten kam es unter der Therapie zu einer Progredienz des Lymphoms.

Therapie	ges	Remission	>6 Mon	<6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine	3	-	-	-	-	-
Chemotherapie	8	8	6	2	-	-
Chemotherapie +Radiatio	6	6	5	1	-	-
Radiatio	8	4	4	-	1	3
gesamt		18	15	3	1	3

Tab.24: Therapieergebnisse bei Patienten mit zentrozyt.-zentrobl. Lymphom

Abbildung 9 zeigt die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit. Von den 28 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum 9. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit lag bei 25 Monaten.

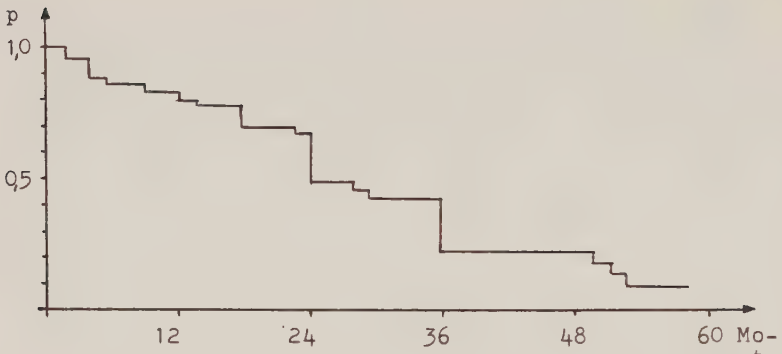


Abb.9: Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit zentrozyt.-zentrobl. Lymphom

Die Todesursachen der 9 verstorbenen Patienten sind in Tabelle 25 zusammengefaßt. Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie führte bei 4 Patienten zum Tode. 2 Patienten verstarben im zentralen Koma bei zerebraler Manifestation des Lymphoms. Bei 2 Patienten führten die Komplikationen einer ausgedehnten Knochenmarksverdrängung der normalen Hämato-, Leuko- und Thrombopoese durch das Lymphom in Form einer Sepsis und einer zerebralen Blutung zum Tode. Von einem Patienten ist die Todesursache unbekannt.

Todesursache	n=9
Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie	4
zerebrale Manifestation	2
zerebrale Blutung bei Thrombopenie	1
Sepsis bei Leukopenie	1
unbekannt	1

Tab.25: Todesursachen bei Patienten mit zentrozyt.-zentrobl. Lymphom

7. Zentroblastisches Lymphom

In der Gruppe des zentroblastischen Lymphoms kamen 12 Krankheitsverläufe zur Auswertung. Es handelte sich um 9 Männer und 3 Frauen. Die Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigt Abbildung 10. Das Erkrankungsalter lag zwischen 23 und 73 Jahren. Der Altersmedian betrug 56 Jahre.

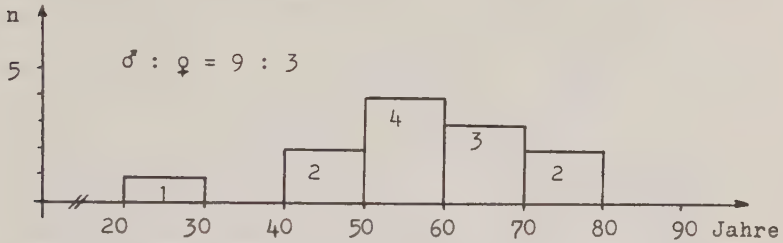


Abb.10: Alters- und Geschlechtsverteilung bei Patienten mit zentroblastischem Lymphom

Bei Diagnosestellung befanden sich 9 der 12 Patienten bereits im Stadium IV, ein Patient im Stadium III und 2 Patienten im Stadium II.
In Tabelle 26 sind die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung geklagte Symptomatik bzw. die bei der klinischen Untersuchung gewonnenen Befunde zusammengestellt. 8 der 12 Patienten wiesen Lymphome auf, 6 Patienten eine Hepatosplenomegalie, 3 Patienten klagten über Beschwerden im Sinne einer B-Symptomatik. Bei 2 Patienten kam es als Primärmanifestation des Lymphoms zu einem Hautbefall. Tonsillenvergrößerung in 2 Fällen sowie tumoröse Knochenauftreibung und eine heftige Oberbauchsymptomatik in jeweils einem Fall waren ebenfalls bei klinischer Erstuntersuchung auffallende Befunde.

Symptome und Befunde	n = 12
Lymphome	8/12
Hepatosplenomegalie	6
B-Symptomatik	3
Hautveränderungen	2
tumoröse Knochenauftreibung	1
Tonsillenvergrößerung	1
Schmerzen im Oberbauch	1

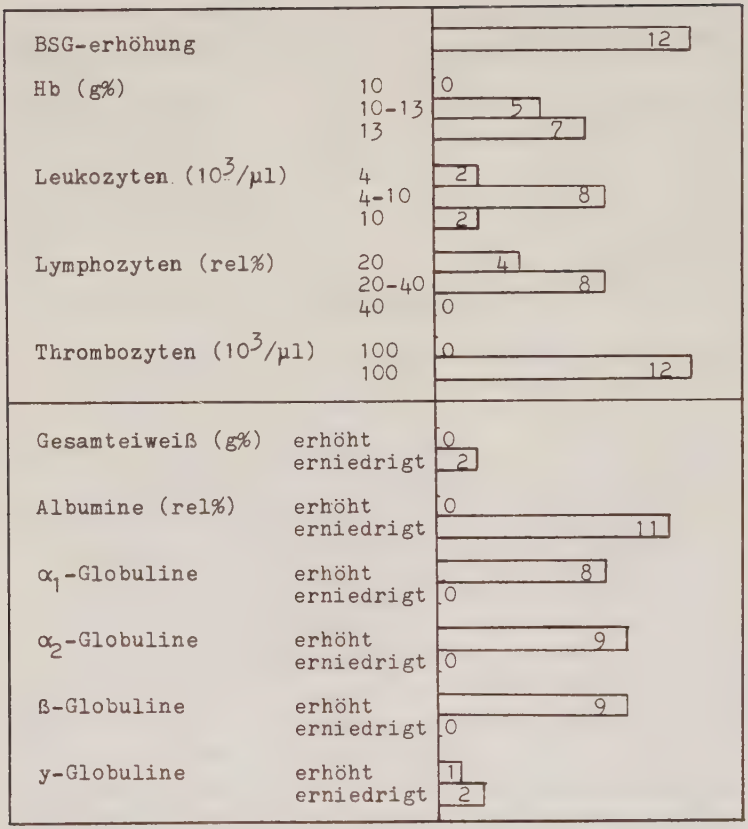
Tab.26: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Patienten mit zentroblastischem Lymphom

In Tabelle 27 sind die histologisch gesicherten Befunde von extranodaler Manifestation des zentroblastischen Lymphoms zusammengestellt. Bei 5 Patienten fand sich bei der Stadieneinteilung ein Knochenmarksbefall, eine bioptisch gesicherte Beteiligung von Leber und Milz lag bei 5 Patienten vor. Die Tonsillen, das lymphatische Gewebe des Zungengrundes und Epipharynx waren in 6 Fällen beteiligt. 3 Patienten wiesen einen Hautbefall auf - bei 2 Patienten als Erstmanifestation des Lymphoms (siehe Tabelle 26). Bei den 3 Patienten mit Tumormanifestation im ZNS fanden sich neurologische Ausfälle mit Herdsymptomatik, EEG-Veränderungen, Hirndruckzeichen sowie in einem Fall Pap.V-Zellen im Liquorpunktat. Der Befall des Gastrointestinum in 2 Fällen sowie von Pankreas, Lunge/Pleura und Peri-/Epikard in jeweils einem Fall konnte erst durch Operationsresektate bzw. bei der Sektion nachgewiesen werden.

befallene Organe	n = 12
Epipharynx	6/12
Knochenmark	5
Leber/Milz	5
Haut	3
ZNS	3
Gastrointestinum	2
Pankreas	1
Lunge/Pleura	1
Peri-/Epikard	1

Tab.27: Histologisch nachgewiesene extralymphatische Manifestation des zentroblastischen Lymphoms

Tabelle 28 stellt die Ergebnisse der hämatologischen und elektrophoretischen Untersuchungen zusammen. Die BSG fand sich in allen Fällen erhöht. Eine wesentliche Anämie oder Thrombozytopenie zeigte sich im Initialstadium nicht. Die Leukozytenwerte lagen bei 8 Patienten im Normbereich, bei jeweils 2 Patienten fand sich eine geringgradige Erhöhung bzw. Erniedrigung. Im Differentialblutbild fiel bei 4 Patienten eine deutliche Lymphozytopenie auf, die anderen Befunde lagen im unteren Normbereich. Bei den 12 vorliegenden Elektrophoresen fand sich eine Hypalbuminämie, die in 2 Fällen zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes führte. Im Gegensatz dazu waren die α_1-Globulin-Fraktion in 8, die α_2-Globulin-Fraktion und die ß-Globulin-Fraktion in jeweils 9 Fällen erhöht. Die y-Globuline lagen demgegenüber bei 9 Patienten im Normbereich. Bei der quantitativen Immunglobulinbestimmung, die bei 7 Patienten durchgeführt wurde, erbrachten 5 keinen auffälligen Befund. Zweimal fand sich eine isolierte, deutliche Erhöhung der Ig-M-Konzentration.



Tab.28: Hämatologische und elektrophoretische Befunde bei Patienten mit zentroblastischem Lymphom

Die Ergebnisse der Therapie sind in Tabelle 29 zusammengefaßt. Bei allen Patienten wurde eine Therapie eingeleitet. Nach alleiniger Polychemotherapie reagierten 5 Patienten mit einer kurzdauernden Remission, bei einem Patienten sprach das Lymphom nicht auf die Therapie an. Auf eine Radiatio reagierte ein Patient mit einer kurzdauernden Remission, bei 2 anderen so behandelten

Patienten kam es unter der Therapie zu einer Tumorprogredienz. Mit einer kombinierten Behandlung -Polychemotherapie und Radiatio - wurden 3 Patienten behandelt; 2 gingen in eine anhaltende Remission, ein Patient in kurzdauernde Remission. In 4 Fällen limitierte sich die zytostatische Behandlung durch die Schwere ihrer Nebenwirkung (Leuko- und Thrombozytopenien, schwere Infekte durch Immunschwäche) selbst, so daß sie abgebrochen werden mußte.

Therapie	ges	Remission	>6 Mon	<6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine	0	-	-	-	-	-
Chemotherapie	6	5	-	5	1	-
Chemotherapie +Radiatio	3	3	2	1	-	-
Radiatio	3	1	-	1	-	2
gesamt		8	2	7	1	2

Tab.29: Therapieergebnisse bei Patienten mit zentrobl. Lymphom

Die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit zeigt Abbildung 11. Von den 12 Patienten verstarben 7. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 13 Monaten. Nach etwa 12 Monaten erfolgte ein steiler Abfall der Überlebenswahrscheinlichkeit.

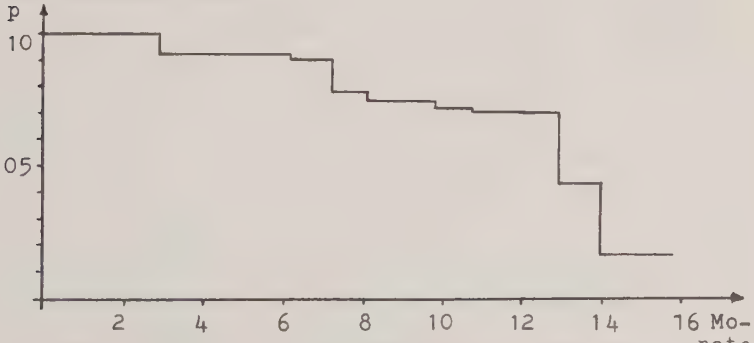


Abb.11: Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit

Die Todesursachen sind in Tabelle 30 zusammengestellt. Von den 7 verstorbenen Patienten starben 3 an den Folgen der zerebralen Manifestation des malignen Lymphoms in Form eines zerebralen Komas bzw. in einem Fall in Form einer Bulbärparalyse mit konsekutivem Atemstillstand. Bei 3 Patienten kam es zu einem Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie. Ein Patient verstarb an den Folgen einer akuten gastrointestinalen Blutung bei ulzerierten Tumorinfiltrationen der Magen-/Darmwandung.

Todesursache	n = 12
zerebrale Manifestation des Tumors	3/12
Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie	3
akute Gastrointestinalblutung	1

Tab.30: Todesursachen bei Patienten mit zentroblastischem Lymphom

8. Lymphoblastisches Lymphom

Bei den 5 Patienten, die zu dieser Gruppe gehören, handelt es sich um einen männlichen und 4 weibliche Patienten. Der jüngste Patient war bei Diagnosestellung 24 Jahre, der älteste 53 Jahre alt. Der Altersmedian betrug 44 Jahre. Abbildung 12 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

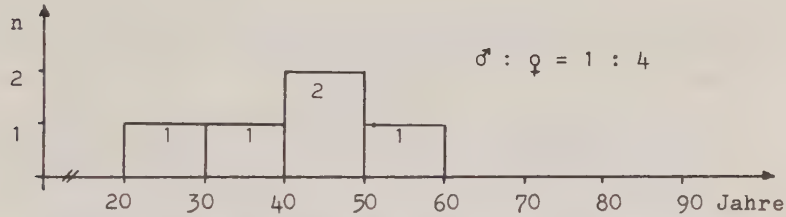


Abb.12: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten mit lymphoblastischem Lymphom

Bei jedem dieser Patienten fällt der kurze Krankheitsverlauf, die plötzliche Ausbildung der Symptomatik und die rasche Progredienz der Erkrankung auf.
Alle Patienten befanden sich nach erfolgter Stadieneinteilung bereits im Stadium IV.
In Tabelle 31 sind die bei der Anamneseerhebung und klinischen Untersuchung gewonnenen Befunde zusammengestellt. Alle Patienten wiesen Lymphome auf, über eine B-Symptomatik klagten 3 Patienten. Ebenfalls 3 Patienten hatten bei Diagnosestellung bereits einen ausgedehnten Knochenmarksbefall, der in einem Fall zu einer massiven Verdrängung der normalen Thrombopoese geführt hatte, durch deren Folgen - petechiale Blutungen - der Patient erstmals auffiel. Bei 3 Patienten fand sich eine Hepatosplenomegalie, die sich auch histologisch als Manifestation des lymphoblastischen Lymphoms erwies.

Symptome und Befunde	n = 5
Lymphome	5/5
Hepatosplenomegalie	3
B-Symptomatik	3
petechiale Blutungen	1

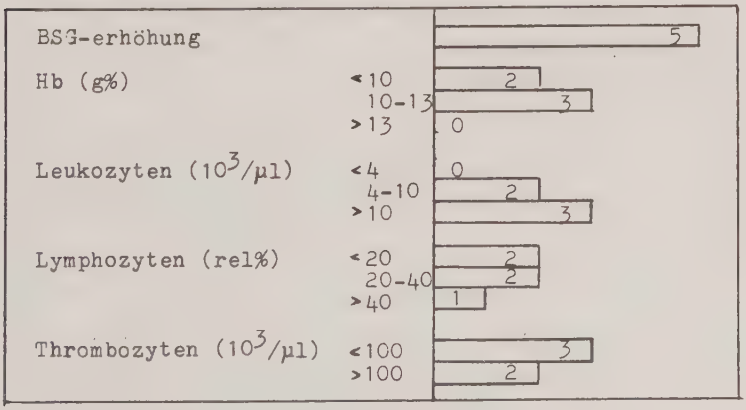
Tab.31: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Patienten mit lymphoblastischem Lymphom

In Tabelle 32 sind die extranodal befallenen Organe aufgelistet. Die Manifestation des malignen Lymphoms in diesen Organen wurde zum größten Teil bei der histologischen Aufarbeitung des Sektionsmaterials nachgewiesen. Leber und Milz waren in 4 Fällen an der Grunderkrankung beteiligt, wobei dieser Befall bei 3 Patienten klinisch als Hepatosplenomegalie imponierte. Milzruptur bei tumoröser Splenomegalie war bei einer Patientin Todesursache. Die Knochenmarksinfiltration durch lymphoblastische Zellen in 3 Fällen konnte schon intravital durch Sternalpunktionen bzw. Beckenkammbiopsien nachgewiesen werden. Die ZNS-beteiligung bei 2 Patienten führte bei den Betroffenen als zerebrales Koma und hohe Querschnittslähmung unmittelbar zum Tode. Die tumoröse Auftreibung des Ovars bei 2 Patientinnen und der Befall mit Destruktion von knöchernen und Weichteil-Strukturen des Epipharynx waren intravitale Diagnosen, während die Beteiligung von Schilddrüse, Niere, Magen, Lunge, Pleura erst durch postmortale histologische Gewebeuntersuchungen festgestellt werden konnte.

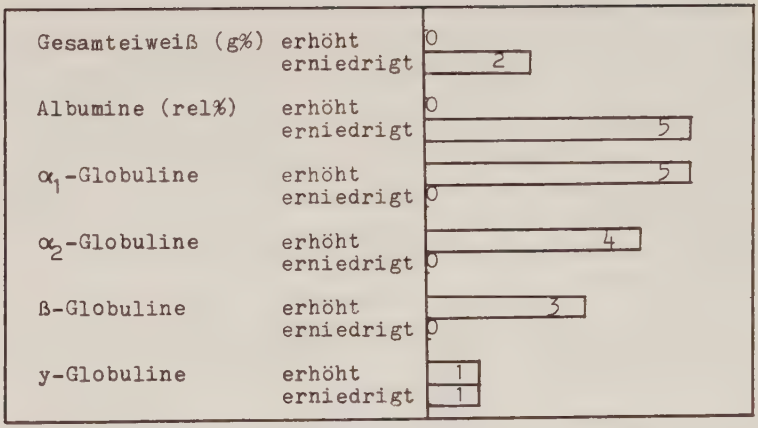
befallene Organe	n = 5
Leber/Milz	4/5
Knochenmark	3
ZNS	2
Ovar	2
Skelett	1
Schilddrüse	1
Magen	1
Niere	1
Lunge/Pleura	1

Tab.32: Extranodale Manifestation des lymphoblastischen Lymphoms

In Tabelle 33 sind die Daten der hämatologischen und elektrophoretischen Untersuchungen zusammengestellt. Die BSG war in allen Fällen sehr stark erhöht. Bei allen Patienten fand sich eine leichte bis mittelschwere Anämie. In 2 Fällen führten Thrombozytopenien zu einer entsprechenden Symptomatik mit petechialen Blutungen. In der Elektrophorese fand sich bei allen Patienten eine deutliche Hypalbuminämie und eine Erhöhung der α_1-Globulin-Fraktion; α_2-Globuline waren bei 4 Patienten und die ß-Globuline bei 3 Patienten erhöht.



Tab.33a: Hämatologische Befunde



Tab.33b: Elektrophoretische Befunde bei Patienten mit lymphoblastischem Lymphom

Die Ergebnisse der Therapie sind in Tabelle 34 zusammengefaßt. Bei 2 der 5 Patienten war eine zytostatische oder Strahlentherapie wegen des schlechten Allgemeinzustandes nicht möglich. 2 Patienten wurden kombiniert mit Polychemotherapie und Radiatio behandelt. Bei beiden reagierte der Tumor mit einer kurzdauernden Teilremission, war dann aber - auch durch Wechsel verschiedener Therapie-Schemata - unaufhaltsam progredient. Ein Patient wurde nur zytostatisch behandelt. Unter dieser Therapie kam es zu einer Progredienz der Erkrankung.

Therapie	ges	Remission	< 6 Mon	> 6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine	2	-	-	-	-	-
Chemotherapie	1	-	-	-	-	1
Chemotherapie +Radiatio	2	2	-	2	-	-
Radiatio	-	-	-	-	-	-
gesamt		2	-	2	-	1

Tab.34: Therapieergebnisse bei Patienten mit lymphoblastischem Lymphom

Abbildung 13 zeigt die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit. Sie ergab eine mittlere Überlebenszeit von etwa 4 Monaten. 11 Monate nach Diagnosestellung waren alle Patienten verstorben.

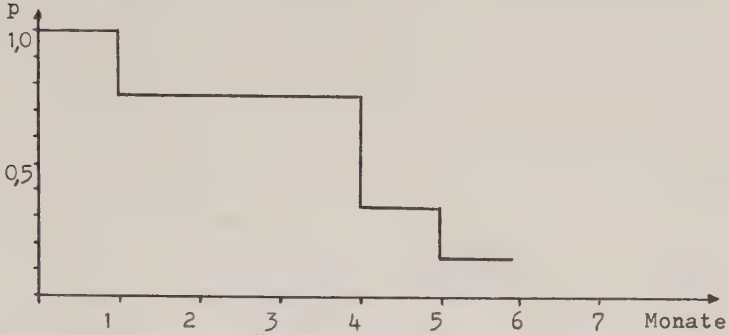


Abb.13: Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit lymphoblastischem Lymphom

Die Todesursachen sind in Tabelle 35 zusammengestellt. 2 Patienten verstarben an den Komplikationen durch eine zerebrospinale Manifestation des malignen Lymphoms. Wie schon oben erwähnt, kam es bei einer Patientin zur Milzruptur bei tumoröser Splenomegalie. Die durch die Lungeninfiltration bedingte Ateminsuffizienz und ein Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie führte in den anderen beiden Fällen zum Tode.

Todesursachen	n = 5
zerebrale Manifestation	2/5
Milzruptur bei Splenomegalie	1
Ateminsuffizienz bei Lungenbeteiligung	1
Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie	1

Tab.35: Todesursachen bei Patienten mit lymphoblastischem Lymphom

9. Immunoblastisches Lymphom

In dieser Gruppe wurden 17 Krankheitsverläufe ausgewertet. Es handelt sich um 11 Männer und 6 Frauen. Das Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag zwischen 17 und 74 Jahren, wobei sich ein deutliches Maximum der Erkrankungshäufigkeit in der Gruppe der 60-70-jährigen zeigte. Abbildung 14 zeigt die Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

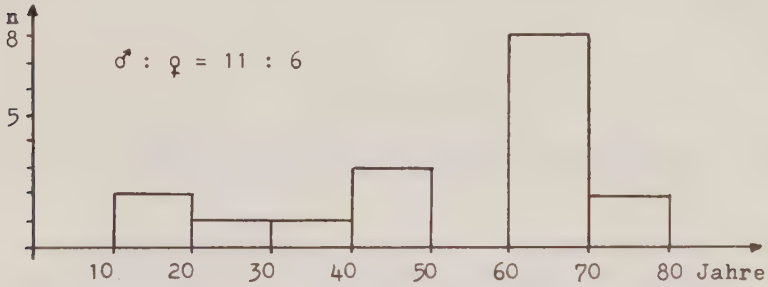


Abb.14: Alters- und Geschlechtsverteilung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung

Von den 17 Patienten befanden sich 15 bereits im Stadium IV und wiesen schon bei Diagnosestellung einen ausgedehnten multilokulären Befall durch das immunoblastische Lymphom auf. 2 Patienten befanden sich im Stadium I. Die anamnestischen Angaben und klinischen Befunde sind in Tabelle 36 wiedergegeben. Bei 9 Patienten fiel als Erstsymptomatik des immunoblastischen Lymphoms bereits die extranodale Manifestation auf. In 6 Fällen kam es bei Skelettbefall zu Osteolysen, tumorösen Auftreibungen des Knochens, Funktionseinbußen und Destruktionen der umgebenden Weichteile. Rezidivierende ikterische Schübe bei Befall der Gallenblase, ein als gynäkologischer Tumor imponierendes, intraperitoneal gelegenes Lymphknotenkonglomerat und eine indolente Hodenschwellung war

in den übrigen Fällen die Erstmanifestation. Bei 7 Patienten fanden sich Lymphome. 4 Patienten klagten anamnestisch über eine B-Symptomatik.

Symptome und Befunde	n = 17
extranodale Manifestation	9/17
Knochen- und Weichteildestruktion	6
Ikterus	1
Hodenschwellung	2
Lymphome	7
B-Symptomatik	4

Tab.36: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Patienten mit immunoblastischem Lymphom

In Tabelle 37 sind die extranodal befallenen Organe und ihre zahlenmäßige Häufigkeit zusammengestellt. Dabei sind auch schon die erst bei Sektionen gefundenen Organmanifestationen aufgeführt. Das Knochenmark war in 12 Fällen an der Grunderkrankung beteiligt, wodurch es teilweise zu schweren Osteolysen mit erheblichen Funktionseinbußen kam. Ein histologisch nachgewiesener Leber- und Milzbefall fand sich bei 6 Patienten. Bei 4 Patienten kam es zu immunoblastischen Infiltrationen in der Lunge. Das Gastrointestinum war in 4 Fällen mitbeteiligt; dabei fiel ein Patient klinisch - wie schon oben erwähnt - durch rezidivierende cholostatisch bedingte ikterische Schübe auf. Die schließlich erfolgte Cholezystektomie und histologische Untersuchung des Resektates erbrachte einen immunoblastischen Befall der Gallenblase. Bei weiteren 3 Patienten war die Haut mitbeteiligt. Der Urogenitaltrakt fand sich bei 3 Patienten mitergriffen und zwar in Form eines Befalls von Nieren und Testes. Zu einer Absiedlung des malignen Lymphoms in das ZNS kam es bei einem - sehr jungen - Patienten, wodurch die neurologische Symptomatik mit Hirn-

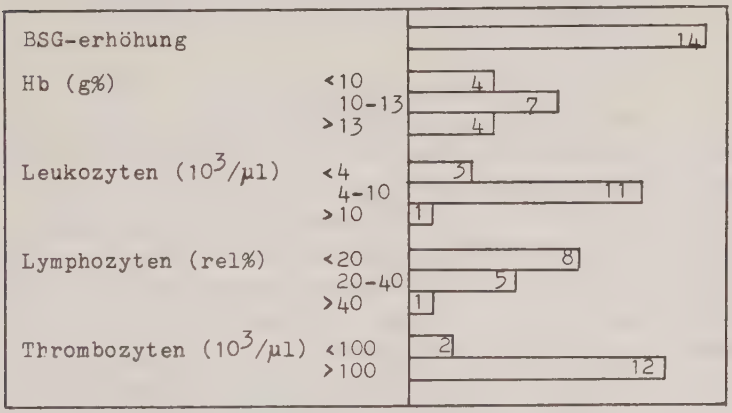
druck, multiplen Hirnnervenparesen und Caudasyndrom in den Vordergrund der klinischen Symptomatik trat. Selbst das sehr selten von Tumormetastasen befallene Myo- und Endokard fand sich bei 2 Sektionen von immunoblastischem Gewebe durchsetzt. Ebenfalls durch eine Sektion und anschließende histologische Untersuchung konnte ein Befall der Schilddrüse nachgewiesen werden.

befallene Organe	n = 17
Knochenmark	12/17
Leber/Milz	6
Lunge/Pleura	4
Gastrointestinum	4
Urogenitaltrakt	4
Nieren	2
Hoden	2
Haut	3
Herz	2
ZNS	1
Schilddrüse	1

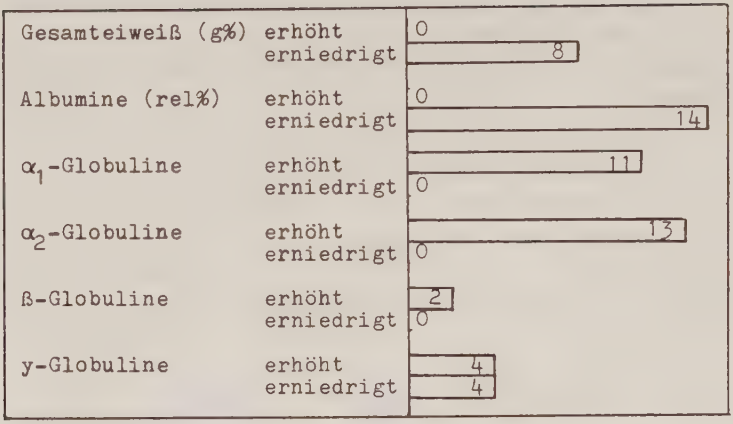
Tab.37: Histologisch nachgewiesene extranodale Manifestation des immunoblastischen Lymphoms

Erwähnenswert ist, daß bei 7 Patienten, also mehr als einem Drittel, die infiltrierenden, destruierenden und verdrängenden immunoblastischen Zellpopulationen schon bei Diagnosestellung große Konglomerattumoren bildeten. Dabei war in 3 Fällen das gesamte Viszerocranium mit umgebenden Weichteilstrukturen auf einer Seite von Tumorgewebe durchsetzt, bei 2 Patienten waren Lunge, Hilus und knöcherner Thorax befallen, ein Patient wies, von Skapula und Humerus ausgehend, eine totale Infiltration der Muskulatur und Haut des Schultergürtels auf. Eine andere Patientin kam zur Abklärung eines Verdachts auf einen gynäkologischen Tumor, wobei dieser als intraperitoneal gelegenes großes Lymphknotenkonglomerat diagnostiziert wurde.

In Tabelle 38 sind die hämatologischen und elektrophoretischen Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zusammengefaßt. 14 der 17 Patienten hatten eine BSG-erhöhung; eine leichte bis mittelgradige Anämie fand sich bei 11 Patienten. Das weiße Blutbild und die Thrombozytenzahlen waren nicht gravierend verändert. Im Differentialblutbild wiesen 8 der 17 Patienten eine zum Teil deutliche relative Lymphopenie auf. Die Auswertung der Elektrophorese erbrachte eine Verschiebung in 14 der vorliegenden 16 Elektrophoresen mit einer Hypalbuminämie und einer Erhöhung der α_1- und α_2-Globuline. Dabei war die Hypalbuminämie so deutlich, daß es in 8 Fällen zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes kam.



Tab.38a: Hämatologische Befunde bei Patienten mit immunoblastischem Lymphom



Tab.38b: Elektrophoretische Befunde bei Patienten mit immunoblastischem Lymphom

Tabelle 39 zeigt die Ergebnisse der Therapie. Bei 4 Patienten war der Allgemeinzustand schon bei Diagnosestellung so schlecht, daß von einer zytostatischen- oder Bestrahlungstherapie abgesehen werden mußte. 6 Patienten wurden polychemotherapeutisch behandelt. Unter dieser Therapie konnten 4 Remissionen erzielt werden, von denen 3 allerdings weniger als 3 Monate andauerten. Bei 2 Patienten sprach diese Therapie überhaupt nicht an. Mit Chemotherapie und Bestrahlung wurden 3 Patienten behandelt. In keinem der Fälle ließ sich eine Remission erzielen. Allein mit einer Radiatio wurden 4 Patienten therapiert. 2 Patienten sprachen nicht auf diese Therapie an, bei den anderen beiden ließ sich eine anhaltende Remission erzielen. Insgesamt ließen sich also unter der Therapie 6 Remissionen erzielen, von denen sich 3 als langdauernd erwiesen. Bei 7 Patienten dagegen war die Erkrankung progredient bzw. sprach nicht auf die Behandlung an.

Therapie	ges	Remission	>6 Mon	<6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine Chemotherapie	4	-	-	-	-	-
Chemotherapie +Radiatio	6	4	1	3	2	-
Radiatio	3	-	-	-	2	1
	4	2	2	-	1	1
gesamt		6	3	3	5	2

Tab.39: Therapieergebnisse bei Patienten mit immunoblastischem Lymphom

Abbildung 15 zeigt die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit. 12 der 17 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum. Aus der Kurve läßt sich eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa 8 Monaten erkennen.

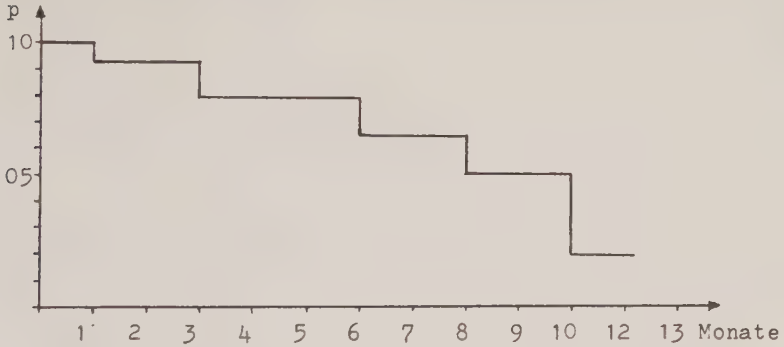


Abb.15: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit immunoblastischem Lymphom

In Tabelle 40 sind die Todesursachen der 12 verstorbenen Patienten zusammengestellt. In 8 Fällen war ein Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie Todesursache. Bei 2 Patienten lag ein zerebrales Koma bei Hirnmanifestation des immunoblastischen Lymphoms vor. In 2 Fällen führte die Arrosion von Blutgefäßen durch das Tumorgewebe in

Lunge und Gastrointestinum mit schweren Blutungen zum Tode.

Todesursache	n = 12
Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie	8/12
zerebrales Koma bei ZNS-befall	2
Blutungen bei Gefäßarrosionen	2

Tab.40: Todesursachen bei Patienten mit immunoblastischem Lymphom

10. Analyse der Gesamtheit der niedrig malignen und der hoch malignen Lymphome

In dieser Untersuchung kamen insgesamt 135 Krankheitsverläufe zur Auswertung. Die zahlenmäßige und prozentuale Verteilung in die einzelnen Entitäten der NHL zeigt Tabelle 41.

Lymphome vom niedrigen Malignitätsgrad		
	n	%
lymphozytisch	38	28
CLL	30	22
Haarzellen-Leukämie	4	3
Mykosis fungoides	4	3
Sézary-Syndrom	0	0
T-Zonen-Lymphom	0	0
lymphoplasmozytoid	18	13
plasmozytisch (primär nodulär)	0	0
zentrozytisch	10	8
zentrozytisch-zentroblastisch	28	21
gesamt	94	70
Lymphome vom hohen Malignitätsgrad		
	n	%
zentroblastisch	12	9
lymphoblastisch	5	4
immunoblastisch	18	13
gesamt	35	26
unklassifizierbare Lymphome	6	4

Tab.41: Verteilung der malignen Lymphome in die einzelnen Entitäten

Bei 94 Patienten lag ein niedrig malignes Lymphom vor. Ein lymphozytisches Lymphom wurde 38-mal diagnostiziert,

wobei es sich in 30 Fällen um eine chronisch-lymphatische Leukämie handelte. Haarzellen-Leukämie und Mykosis fungoides waren je viermal vertreten. Die zentrozytisch-zentroblastischen Lymphome bildeten mit 28 Fällen die zweitgrößte Gruppe innerhalb der niedrig malignen Lymphome. Ein lymphoplasmozytoides Lymphom wurde 18-mal diagnostiziert, worunter auch die vor 1976 aufgefallenen Patienten mit einem Morbus Waldenström zählen. Das zentrozytische Lymphom war mit 10 Fällen vertreten.
Bei 35 Patienten lag ein hoch malignes Lymphom vor. Hier bildete das immunoblastische Lymphom mit 18 Fällen die größte Entität. Bei 10 Patienten handelte es sich um ein zentroblastisches Lymphom und bei 5 Patienten um ein lymphoblastisches Lymphom.
Abbildung 16 zeigt die prozentuale Altersverteilung bei Diagnosestellung für Lymphome vom hohen und vom niederen Malignitätsgrad. Die sich daraus ergebenden graphischen Darstellungen der Altersverteilung sind in Abbildung 17 dargestellt.
Beide Kurven zeigen einen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Die Kurve der niedrig malignen Lymphome zeigt, von der 3. Lebensdekade ausgehend, einen stetigen Anstieg der Häufigkeit, hat zwischen dem 40 und 70. Lebensjahr einen plateauartigen Gipfel und fällt danach bis zum 90. Lebensjahr stetig wieder ab. Die Kurve der prozentualen Altersverteilung bei hoch malignen Lymphomen zeigt den Beginn der Erkrankung bereits im Jugendalter mit einem ersten kleinen Häufigkeitsgipfel in der dritten Lebensdekade. Nach dem 40. Lebensjahr steigt die Kurve ziemlich steil an und erreicht einen deutlichen Gipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Danach fällt die Häufigkeit steil ab. Nach dem 80. Lebensjahr wurde bei unserem Patientengut kein Fall eines hoch malignen Non-Hodgkin-Lymphoms beobachtet.

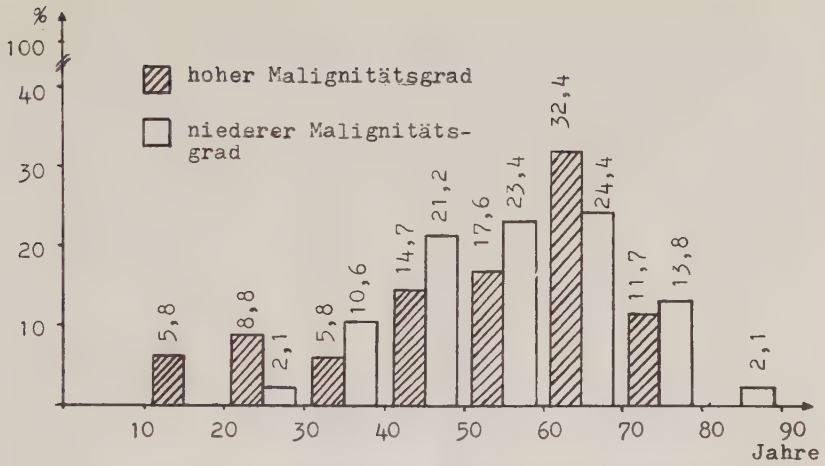


Abb. 16: Prozentuale Altersverteilung bei Diagnosestellung für Lymphome vom niederen und vom hohen Malignitätsgrad

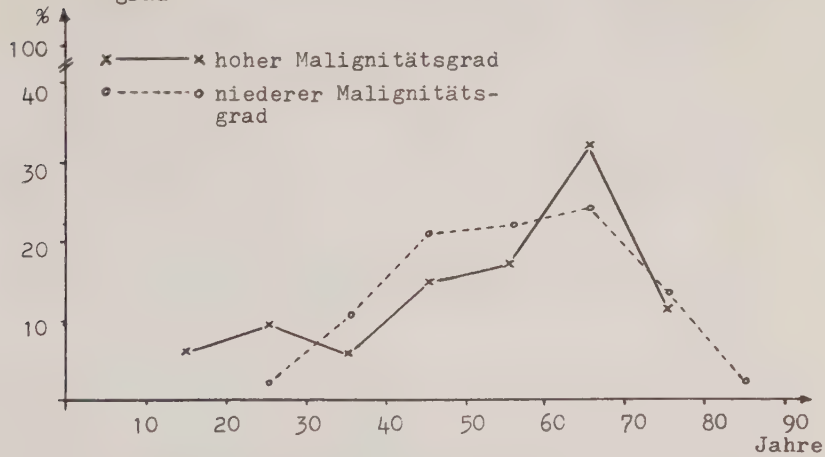


Abb. 17: Graphische Darstellung der prozentualen Altersverteilung für Lymphome vom niederen und vom hohen Malignitätsgrad

Die Abbildungen 18 und 19 zeigen die prozentuale Häufigkeitsverteilung des initialen Ausbreitungsstadiums für die niedrig malignen und die hoch malignen Lymphome.

Bei den niedrig malignen Lymphomen (außer CLL) lag Stadium I in 6,1 % der Fälle, Stadium II in 11 %, Stadium III in 17,2 % und Stadium IV in 65,6 % der Fälle vor. Demgegenüber waren bei den hoch malignen Lymphomen die Stadien I und II mit je 5,8 %, Stadium III mit 2,9 % und Stadium IV mit 85,2 % der Fälle vertreten.

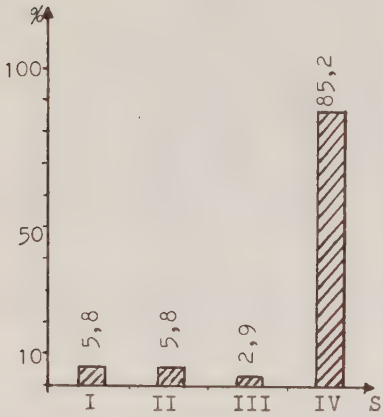


Abb.18: Häufigkeitsverteilung (in %) des initialen Ausbreitungsstadiums bei hoch malignen Lymphomen

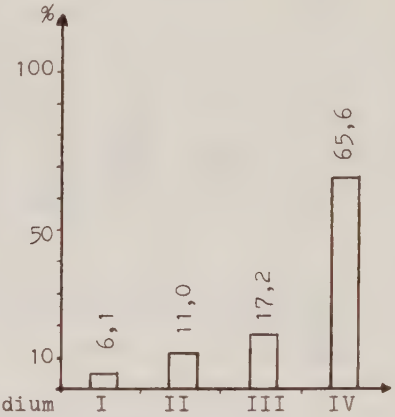


Abb.19: Häufigkeitsverteilung (in %) des initialen Ausbreitungsstadiums bei niedrig malignen Lymphomen (außer CLL)

In den Tabellen 42 und 43 sind die anamnestischen Angaben und die klinischen Befunde der Erstuntersuchung zusammengestellt.

Bei den niedrig malignen Lymphomen fielen bei 71,2 % der Patienten Lymphknotenvergrößerungen auf. Bei 56,3 % wurde klinisch eine Hepatosplenomegalie festgestellt. 36,1 % der Patienten klagten anamnestisch über Beschwerden im Sinne einer B-Symptomatik. Bei 13,8 % kam es zu einer deutlich erhöhten Infektneigung. 8,5 % der Patienten fielen erstmals bereits durch einen Befall von extralympha-

tischem Gewebe auf. 6,3 % der Patienten wiesen eine deutliche petechiale Blutungsneigung auf. In 2,1 % der Fälle kam es zu starker Dyspnoe und Ergußbildung bei einer Lungen- bzw. Pleuramanifestation des malignen Lymphoms. Ebenfalls 2,1 % fielen durch tumoröse Knochenauftreibungen mit Destruktion der umgebenden Weichteilstrukturen auf. Gastrointestinale Störungen, Hautveränderungen, Eiweißmangelödeme bei Leberbefall sowie ein Hoden- und ein Bindehauttumor waren in jeweils 1,1 % der Fälle die bereits bei Diagnosestellung auffälligen Symptome eines extranodalen Befalls. Die durch einen Fundus paraproteinämicus bedingten Sehstörungen bei einem lymphoplasmozytoiden Lymphom war in 1,1 % der Fälle die initiale Auffälligkeit. Bei 19,1 % der Patienten war die Diagnose eines niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphoms ein Zufallsbefund.

Anamnestische Angaben und klinische Befunde	n	%
Lymphome	67	71,8
Hepatosplenomegalie	53	56,3
B-Symptomatik	34	36,1
Infektneigung	13	13,8
Erstmanifestation durch extranodalen Befall	8	8,5
Blutungsneigung	6	6,3
Dyspnoe bei Lunge/Pleurabefall	2	2,1
Knochen/Weichteil-Tumor	2	2,1
gastrointestinale Störungen	1	1,1
Eiweißmangelödeme	1	1,1
Hodentumor	1	1,1
Bindehauttumor	1	1,1
Fundus paraproteinämicus	1	1,1
Zufallsbefund	18	19,1

Tab.42: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Lymphomen vom niedrigen Malignitätsgrad

Bei den hoch malignen Lymphomen wiesen 58,8 % der Patienten Lymphknotenvergrößerungen auf. 29,4 % klagten

über Beschwerden im Sinne einer B-Symptomatik. Bei 29,4 % der Fälle war die extranodale Manifestation des malignen Lymphoms erste Symptomatik der Erkrankung. Hier kam es in 20,5 % der Fälle zu tumorösen Knochen- und Weichteildestruktionen sowie in jeweils 2,9 % zu einem Ikterus bei Gallengangsbefall, zu gastrointestinalen Störungen und zu einem Hodentumor. Eine Hepatosplenomegalie wurde bei 26,4 % der Patienten festgestellt. Weitere Auffälligkeiten war bei 8,8 % eine erhöhte Infektneigung, bei 5,8 % petechiale Blutungen und bei 2,9 % der Patienten eine ausgeprägte Anämie.

Anamnestische Angaben und klinische Befunde	n	%
Lymphome	20	58,8
Hepatosplenomegalie	9	26,4
B-Symptomatik	10	29,4
Erstmanifestation durch extranodalen Befall	10	29,4
Knochen/Weichteiltumor	7	20,5
Ikterus bei Gallenwegsbefall	1	2,9
gastrointestinale Störungen	1	2,9
Hodentumor	1	2,9
Infektneigung	3	8,8
Blutungsneigung	2	5,8
Anämie	1	2,9

Tab.43: Anamnestische Angaben und klinische Befunde bei Lymphomen vom hohen Malignitätsgrad

In den Tabellen 44 und 45 sind die histologisch nachgewiesenen extranodalen Manifestationen der niedrig malignen und der hoch malignen Lymphome zusammengestellt. Bei den niedrig malignen Lymphomen war das Knochenmark in 65 % der Fälle infiltriert. Leber und Milz waren bei 44,6 % der Patienten mitbefallen. Eine Beteiligung des Gastrointestinum wurde in 8,5 % bioptisch nachgewiesen. In jeweils 7,4 % aller Fälle waren Lunge/Pleura sowie die

Haut befallen. Zu einer Manifestation im Urogenitaltrakt kam es ebenfalls bei 7,4 %. Das Zentralnervensystem und ein ausgedehnter Knochen/Weichteiltumor fand sich bei jeweils 3,2 % der vorliegenden Fälle. In 2,1 % wurde ein Befall des Herzens nachgewiesen. Die Bindehaut des Auges und das Schilddrüsengewebe waren in jeweils 1% an der Grunderkrankung beteiligt.

Organbefall	n	%
Knochenmark	61	65,0
Leber/Milz	42	44,6
Gastrointestinum	8	8,5
Lunge/Pleura	7	7,4
Haut	7	7,4
Urogenitaltrakt	7	7,4
ZNS	3	3,2
Skelett	3	3,2
Herz	2	2,1
Auge (Bindehaut)	1	1,0
Schilddrüse	1	1,0

Tab.44: Extranodale Manifestation der niedrig malignen Lymphome

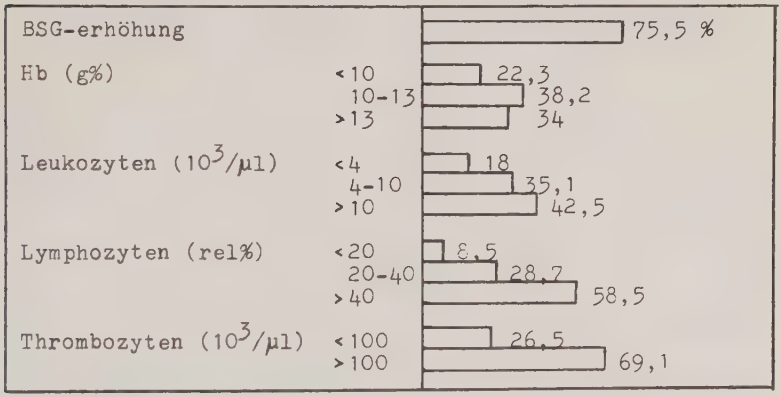
Bei den hoch malignen Lymphomen war das Knochenmark in 58,8 % aller Fälle infiltriert. Leber- und Milz waren bei 44,1 % der Patienten mitbefallen. Eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes und große destruierende Knochen-/Weichteiltumoren wurden bei jeweils 20,5 % nachgewiesen. In jeweils 17,6 % der Fälle wurde eine Beteiligung von Lunge/Pleura, Zentralnervensystem und Haut histologisch verifiziert. Zu einer Manifestation im Urogenitaltrakt kam es bei 14,2 % der Erkrankten. In jeweils 5,8 % aller Fälle war das Ovar sowie Schilddrüsengewebe mitbefallen. Bei 2,9 % wurde ein Befall des Pankreas histologisch nachgewiesen.

Organbefall	n	%
Knochenmark	20	58,8
Leber/Milz	15	44,1
Gastrointestinum	7	20,5
Skelett	7	20,5
Lunge/Pleura	6	17,6
ZNS	6	17,6
Haut	6	17,6
Urogenitaltrakt	5	14,2
Ovar	2	5,8
Schilddrüse	2	5,8
Pankreas	1	2,9

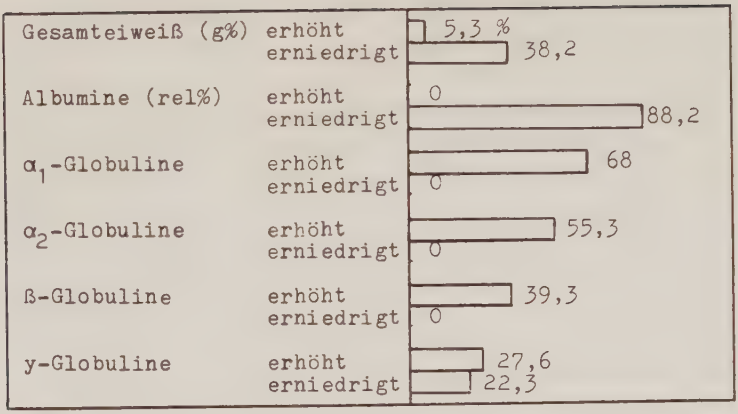
Tab.45: Extranodale Manifestation der hoch malignen Lymphome

In den Tabellen 46 und 47 sind die hämatologischen und elektrophoretischen Befunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei Lymphomen vom niederen und vom hohen Malignitätsgrad zusammengefaßt.
Die BSG war bei den niedrig malignen Formen in 75,5 % und bei den hoch malignen Formen in 88,5 % aller Fälle erhöht. Eine Hb-erniedrigung auf Werte unter 10 g% fand sich bei den niedrig malignen Lymphomen in 22,3 %, Hb-Werte zwischen 10 und 13 g% wiesen 38,2 % auf und bei 34 % aller Erkrankten lagen die Hb-Werte im Normbereich. Bei den hoch malignen Formen fanden sich bei 17,1 % Hb-Werte unter 10 g%, Werte zwischen 10 und 13 g% bei 42,8 % und Normalwerte bei 31,4 % aller Fälle. Die Leukozyten waren bei 18 % der niedrig malignen und bei 14,2 % der hoch malignen Lymphome erniedrigt, bei 42,5 % der ersten Gruppe und 17,1 % der zweiten Gruppe erhöht. Die Relativprozentzahl der Lymphozyten Im Differentialblutbild zeigte eine Lymphozytopenie bei den niedrig malignen Lymphomen von 8,5 %, bei den hoch malignen Lymphomen von 40 % der Fälle. Einer Lymphozytose von 58,5 % bei den niedrig malignen Lymphomen steht eine Lymphozytose von 5,7 % bei den hoch malignen

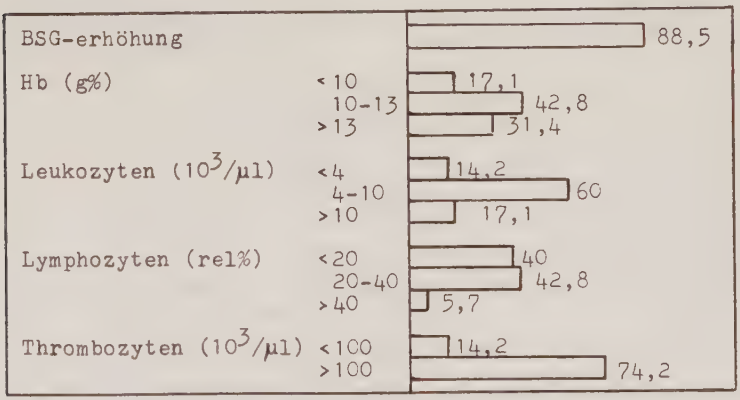
Lymphomen gegenüber. Pathologisch erniedrigte Thrombozytenzahlen fanden sich bei den niedrig malignen Lymphomen in 26,5 % der Fälle, bei den hoch malignen Lymphomen in 14,2 % der Fälle. In der Elektrophorese kam es bei 88,2 % der niedrig malignen Lymphome und bei 85,7 % der hoch malignen Lymphome zu einer Hypalbuminämie; dies war bei der ersten Gruppe in 38,2 % der Fälle mit einer Erniedrigung des Gesamteiweißes verbunden, bei der zweiten Gruppe in 34,2 % der Fälle. Die α_1-Globulin-Fraktion war in 68 % bzw. in 68,5 % erhöht, die α_2-Globuline in 55,3 % bzw. 74,2 % erhöht und die ß-Globuline in 39,3 % bzw. 40 % aller Fälle erhöht. Die y-Globuline waren bei den niedrig malignen Lymphomen in 27,6 % erniedrigt, in 22,3 % erhöht, bei den hoch malignen Lymphomen in 17,1 % erniedrigt und in 20 % erhöht.



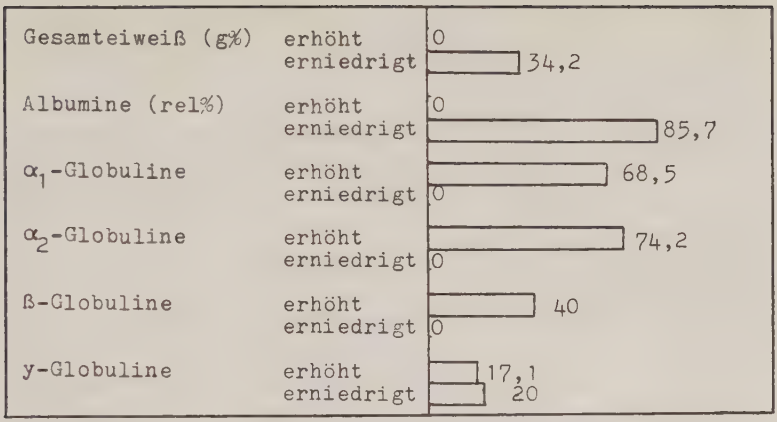
Tab.46a: Hämatologische Befunde bei Lymphomen von niederem Malignitätsgrad (in %)



Tab.46b: Elektrophoretische Befunde bei Lymphomen von niederem Malignitätsgrad (in %)



Tab.47a: Hämatologische Befunde bei Lymphomen von hohem Malignitätsgrad (in %)



Tab.47b: Elektrophoretische Befunde bei Lymphomen von hohem Malignitätsgrad (in %)

In den Tabellen 48 und 49 sind die Therapieergebnisse für niedrig maligne und hoch maligne Lymphome in ihrer prozentualen Verteilung zusammengefaßt.
Bei den niedrig malignen Lymphomen wurde in 26,5 % der Fälle keine Therapie durchgeführt. 38,3 % der Erkrankten wurden polychemotherapeutisch behandelt. Hierdurch konnte in 37,2 % eine Remission erreicht werden, die sich bei 33 % aller Fälle als lang anhaltend erwies. Bei 1,1 % kam es unter der zytostatischen Therapie zu einer Progredienz der Erkrankung. Eine kombinierte strahlen- und chemotherapeutische Behandlung wurde bei 14,8 % der Patienten durchgeführt. In 9.5 % der Fälle ließ sich eine Remission erzielen; 5,3 % waren davon anhaltend, während bei 4,2 % aller Patienten die Remissionsdauer weniger als 6 Monate betrug. 4,2 % sprachen nicht auf die kombinierte Behandlungsmethode an, bei 1,1 % kam es unter der Therapie zu einer Progredienz. 21,2 % aller Erkrankten wurden strahlentherapeutisch behandelt. Dadurch konnte bei 14,8 % eine anhaltende Remission erreicht werden. 2,1 % sprachen

nicht auf die Radiatio an, bei 4,2 % aller Patienten kam es trotz der Strahlenbehandlung zu einer Progredienz des Erkrankungsbildes.

Therapie	ges	Remission	>6 Mon	<6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine	26	-	-	-	-	-
Chemotherapie	38	37,2	33	4,2		1,1
Chemotherapie +Radiatio	14	9,5	5,8	4,2	4,2	1,1
Radiatio	21	14,8	14,8	-	2,1	4,2
gesamt		61,5	53,6	8,2	6,3	5,5

Tab.48: Therapieergebnisse bei Lymphomen vom niederen Malignitätsgrad (in %)

Bei den hoch malignen Lymphomen wurde in 20 % der Fälle keine Therapie durchgeführt. 37,1 % der Erkrankten wurde polychemotherapeutisch behandelt. Hierdurch konnte in 25,7 % eine Remission erreicht werden, die bei 2,8 % aller Behandelten länger dauernd war und bei 22,8 % weniger als 6 Monate andauerte. 8,5 % sprachen nicht auf die Therapie an, bei 2,8 % kam es unter der zytostatischen Therapie zu einer Progredienz der Erkrankung. Eine kombinierte strahlen- und chemotherapeutische Behandlung wurde bei 22,8 % der Patienten durchgeführt. In 14,2 % der Fälle ließ sich dadurch eine Remission erzielen, die bei 5,7 % lang anhielt und bei 8,5 % aller Fälle nur kurz dauernd war. 5,7 % der Patienten sprach auf die kombinierte Behandlungsmethode nicht an, bei 2,8 % kam es während der Behandlung zu einer Progredienz der Erkrankung. 20 % aller Erkrankten wurden strahlentherapeutisch behandelt. Dadurch konnte bei 8,5 % eine Remission erreicht werden, die sich bei 5,7 % als langdauernd erwies und bei 2,8 % weniger als 6 Monate anhielt. 2,8 % sprachen nicht auf die Radiatio an, bei 8,5 % aller Erkrankten kam es trotz

der Strahlenbehandlung zu einer Progredienz des Lymphoms. Insgesamt wurde bei 48,5 % aller Patienten eine Remission erzielt, die bei 14,2 % länger als 6 Monate und bei 34,2 % weniger als 6 Monate andauerte. 17,1 % der Patienten sprach nicht auf die Therapie an und bei 14,2 % kam es trotz Therapie zu einer Progredienz der Erkrankung.

Therapie	ges	Remission	>6 Mon	<6 Mon	kein Ansprechen	Progredienz
keine	20	-	-	-	-	-
Chemotherapie	37,1	25,7	2,8	22,8	8,5	2,8
Chemotherapie +Radiatio	22,8	14,2	5,7	8,5	5,7	2,8
Radiatio	20	8,5	5,7	2,8	2,8	8,5
gesamt		48,4	14,2	34,2	17,1	14,2

Tab.49: Therapieergebnisse bei Lymphomen vom hohen Malignitätsgrad (in %)

Abbildung 20 zeigt, in einem gemeinsamen Koordinatensystem dargestellt, die Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit für Lymphome vom niederen und vom hohen Malignitätsgrad. Während die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei den niedrig malignen Formen bei 29 Monaten liegt. findet sich die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei den hoch malignen Formen bei 7 Monaten.
In Abbildung 21 sind die mittleren Überlebenszeiten der einzelnen Entitäten in das Zeit/Überlebenswahrscheinlichkeitsdiagramm eingetragen. Der genaue Verlauf der Kurven ist in unserem Fall bei vorliegender kleiner Fallzahl und/oder verhältnismäßig großem Anteil nicht vollständiger Krankheitsverläufe nicht sehr aussagekräftig und soll daher zugunsten der besseren Übersicht der mittleren Überlebenszeit nicht dargestellt werden.
Die CLL hat mit Abstand die beste mittlere Überlebenszeit aller NHL, gefolgt von lymphoplasmozytoidem und zentro-

zytisch-zentroblastischem Lymphom mit der gleichen Prognose und dem zentrozytischen Lymphom als die niedrig maligne Form mit der relativ ungünstigsten Überlebenswahrscheinlichkeit. Unter den hoch malignen Lymphomen hat das zentroblastische Lymphom - verglichen mit immunoblastischen und lymphoblastischen Lymphom - die bessere Prognose. Die signifikant schlechteste mittlere Überlebenszeit aller NHL bietet das lymphoblastische Lymphom mit 4 Monaten.

Abb.20: Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit für Lymphome vom hohen und niederen Malignitätsgrad

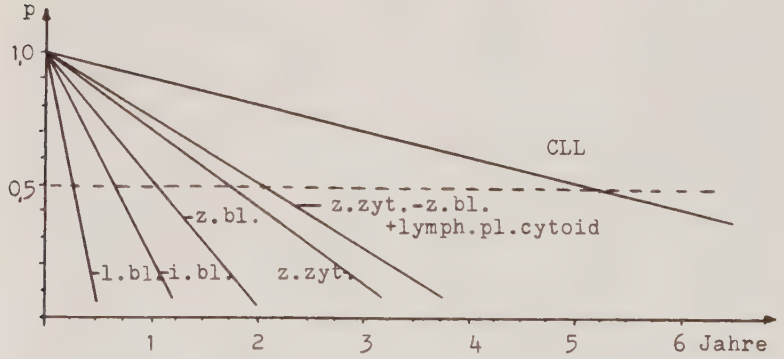


Abb.21: Mittlere Überlebenszeiten aller Non-Hodgkin-Lymphome

In den Tabellen 50 und 51 sind die Todesursachen von Patienten mit Lymphomen vom niederen und vom hohen Malignitätsgrad zusammengefaßt. 15,9 % aller Patienten verstarben bei den niedrig malignen Formen an einem Herz-/Kreislaufversagen bei Tumorkachexie. In 2,1 % der Fälle führte ein zentrales Regulationsversagen bei zerebraler Tumormanifestation zum Tode. Bei 22,3 % der Erkrankten lagen ausgeprägte Blutungsneigung bei Thrombozytopenie und unbeherrschbare Infekte bei Immunschwäche infolge einer Knochenmarksverdrängung vor. Bei 2,4 % der Patienten ist die Todesursache nicht bekannt. Insgesamt verstarben 44,6 % der Patienten mit einem niedrig malignen Lymphom.

Todesursache	n	%
Herz-/Kreislaufversagen	15	15,9
Sepsis/Infekte	11	11,7
generalisierte Blutungsneigung	10	10,6
zerebrales Koma	2	2,1
unbekannt	4	4,3
gesamt	42	44,6

Tab.50: Todesursachen bei Patienten mit einem niedrig malignen Lymphom

Bei den hoch malignen Lymphomen verstarben 34,2 % der Patienten an einem Herz-/Kreislaufversagen. In 20 % der Fälle führte ein zerebrales Koma bei einer ZNS-Manifestation des malignen Lymphoms zum Tode. Bei 8,5 % der Erkrankten kam es zu einem Tumoreinbruch in große Gefäße. In jeweils 2,8 % der Fälle lag eine Milzruptur bei tumoröser Splenomegalie bzw. eine Ateminsuffizienz bei einer Lungenbeteiligung vor. Insgesamt verstarben 68,3 % der Patienten mit einem hoch malignen Lymphom.

Todesursache	n	%
Herz-/Kreislaufversagen	12	34,2
zerebrales Koma	7	20,0
Blutungen bei Gefäßarrosion	3	8,5
Milzruptur	1	2,8
Ateminsuffizienz	1	2,8
gesamt	24	68,3

Tab.51: Todesursachen bei Patienten mit hoch malignen Lymphomen

IV. Diskussion

Bei der folgenden Diskussion soll - wie schon in der Einleitung angedeutet - in einem ersten Teil die einzelnen Entitäten der malignen Non-Hodgkin-Lymphome ausgehend von den Ergebnissen unseres Krankengutes und den Statistiken der Kieler Lymphomgruppe besprochen und untereinander verglichen werden, um so einen Überblick über Symptomatik, Befunde, Therapie und Prognose der einzelnen Entitäten zu schaffen.
In einem zweiten Teil der Diskussion soll der Schwerpunkt der Erörterungen vor allem auf dem Vergleich zwischen der Gesamtheit der niedrig malignen und der hoch malignen Lymphome liegen, um dadurch die klinische Brauchbarkeit und die prognostische Relevanz der Kiel-Klassifikation zu verifizieren.
Im dritten und letzten Teil der Diskussion werden noch offene Fragen und Probleme - die Non-Hodgkin-Lymphome betreffend - besprochen.

A. Diskussion der Entitäten

1. CLL

Die chronisch lymphatische Leukämie bildet in unserem Krankengut die größte Entität mit 22 % aller NHL. In der Kieler Studie (41) ist sie mit 16,1 % die zweithäufigste Gruppe nach dem lymphoplasmozytoiden Lymphom. In der durchschnittlichen Altersverteilung mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr gehen alle Studien überein (17, 18, 37, 40, 41). Die Angaben zum Altersbeginn sind allerdings unterschiedlich. Kindliche Erkrankungsfälle wurden weder in unserem Krankengut noch bei anderen Untersuchern ge-

funden. Die beiden von Hansen (17) beschriebenen Fälle um das 20. Lebensjahr mußten bei einer Revision eher als lymphoblastisches Lymphom angesehen werden. Im Münchener Krankengut (19, 40) sowie bei Dühmke (10) fand sich kein Erkrankungsfall vor dem 30. Lebensjahr. In der retrospektiven Studie der Kieler Lymphomgruppe (6) waren 2 Patienten bei Diagnosestellung 34 Jahre alt, in der prospektiven Studie ein Patient 35 Jahre alt. Analog dazu fand sich auch bei unseren Patienten ein Fall mit einem Erkrankungsalter von 36 Jahren, so daß man von einem möglichen Krankheitsbeginn in der Mitte des 4. Dezenniums ausgehen kann.

Die signifikante Verschiebung hinsichtlich der Geschlechtsverteilung unserer Patienten mit einem starken Überwiegen männlicher Erkrankter bei einem Verhältnis von nahezu 3:1 gegenüber weiblichen Patienten steht im Gegensatz zu den in den vergangenen 5 Jahren publizierten Statistiken. Hier stellt sich das Verhältnis der Geschlechtsverteilung fast ausgeglichen dar. Die Zahlen der Kieler Lymphomgruppe (6) sind dabei identisch mit denen des Münchener Untersuchungsgutes (19, 40) mit einem Verhältnis von 1,2:1. Unser Ergebnis hinsichtlich der Geschlechtsverteilung entspricht dagegen wieder den früheren Statistiken (Übersicht bei 40), die ein Geschlechtsverhältnis von durchschnittlich 2,5:1 aufweisen.

Vergleicht man die Stadienverteilung bei Diagnosestellung, so stellt man fest, daß die von der Kieler Lymphomgruppe (6) initial selten gesehene Anämie und Thrombozytopenie (Stadium III und IV nach Rai) von 18 % sich nicht mit unseren Ergebnissen bzw. den Ergebnissen des Münchener Untersuchungsgutes deckt. Bei uns wurden die fortgeschrittenen Stadien in insgesamt 43,3 % der Fälle diagnostiziert, bei Helmbrecht (19) befanden sich sogar 54 % der Patienten in diesen Stadien.

Übereinstimmend geben alle größeren Statistiken an, daß die klinische Symptomatik der CLL bestimmt wird durch Lymphknotenvergrößerungen und Hepatosplenomegalie. Andere anamnestische Angaben wie Infektneigung oder B-Symptomatik liegen in den Häufigkeitsangaben zwischen 13 % und 36 %. Erwähnenswert ist, daß bei unseren Patienten die Diagnose der CLL in 43 % aller Fälle ein Zufallsbefund war, was als ein Hinweis auf die vom Patienten lange unbemerkte, sich langsam entwickelnde Symptomatik der CLL bzw. auf die allgemeine Symptomenarmut zu Beginn der Erkrankung zu werten ist.
Erwartungsgemäß zeigt die CLL, ebenso wie die übrigen Non-Hodgkin-Lymphome eine verglichen mit der Lymphogranulomatose hohe Inzidenz an extranodaler Manifestation. Den größten Anteil daran hat der schon in frühen Krankheitsstadien zu erwartende Knochenmarksbefall. Er liegt bei unseren Patienten in 76 % der Fälle vor, die Kieler Lymphomgruppe (6) gibt ihn mit nahezu 100 % an. Die prozentualen Zahlen für einen Milz- und Leberbefall als zweithäufigste extranodale Manifestation liegen zwischen 42 % bei der Kieler Lymphomgruppe, 63 % bei unseren eigenen Ergebnissen und 72 % bei Begemann (40). Ein Befall der Haut, des Urogenitaltraktes und des ZNS ist zwar - absolut gesehen - selten, doch finden sich in der Literatur immer wieder Angaben dazu (19, 40), so daß bei entsprechender klinischer Symptomatik an eine Manifestation der CLL in diesen Organsystemen gedacht werden muß.
Besondere Beachtung gilt bei der CLL den hämatologischen und serologischen Parametern. Wie schon eingangs erwähnt worden ist, sind bei Diagnosestellung relativ häufig Hb-Werte und Thrombozytenzahlen erniedrigt. Hinsichtlich der Leukozyten- oder Lymphozytenwerte sind die verschiedenen Studien schwer vergleichbar, da sie entweder nur absolute Lymphozytenzahlen oder aber Relativprozente des Differentialblutbildes angeben. Erwäh-

nenswert ist, daß der Anteil niedrig leukämischer Verläufe nichts Ungewöhnliches darstellt und nicht unterschätzt werden sollte. Unser Patientenanteil mit Gesamtleukozytenwerten unter 10 000/µl liegt mit 13 % etwa in der diesbezüglichen Größenordnung der Kieler Lymphomgruppe (10 %) und anderer Statistiken (Übersicht bei 40).

Die Elektrophorese bietet das bei fast allen Entitäten der NHL wiederkehrende typische Muster: Erniedrigung des Gesamteiweißes, in der Mehrzahl der Fälle Hypalbuminämie bei einer Erhöhung der α_1,- α_2- und ß-Globulin-Fraktion. Eine Hypogammaglobulinämie fand sich in etwa 50 % der vorliegenden Elektrophoresen. Dieser Befund deckt sich in etwa mit den Angaben von Helmbrecht (19), bei dessen Untersuchungsmaterial in 61 % eine Hypogammaglobulinämie vorlag.

Die quantitative Immunglobulinbestimmung ergab in je 22,2 % eine Ig-A- bzw. Ig-M-erniedrigung und in 27,7 % einen Ig-G-Mangel. Die entsprechenden Angaben von Helmbrecht (19) und der Kieler Lymphomgruppe (6) liegen fast doppelt so hoch.

Erwähnenswert ist das Auftreten von Autoantikörpern bei positiver Coombs-Serologie mit rezidivierenden hämolytischen Krisen bei 7 % unserer Patienten. Die Kieler Lymphomgruppe fand diese Konstellation ebenfalls in 6,3 %, Begemann (40) in 3 % der Fälle.

In 10 % der diagnostizierten CLL-Fälle wurde das Vorliegen von Paraproteinen beobachtet. In anderen Studien wird ihr Auftreten mit 14 % bzw. 16 % angegeben (16, 43). Durch die Definition der Entität des immunglobulinproduzierenden lymphoplasmozytoiden Lymphoms in der Kiel-Klassifikation ist eine paraproteinämische CLL bei den durch die Kieler Lymphomgruppe klassifizierten Fällen nicht mehr beobachtet worden. Auch aus der retrospektiven Studie der Kieler Lymphogruppe stammende und revi-

dierte Fälle von Paraproteinämie bei CLL mußten größtenteils als lymphoplasmozytoide Lymphome eingestuft werden. Auf dieses differentialdiagnostisch noch nicht gelöste Problem und auf die damit verbundene Frage, ob es sich bei der CLL und dem lymphoplasmozytoiden Lymphom um ein fast identisches Krankheitsbild handelt, soll im Abschnitt C der Diskussion näher eingegangen werden. Sowohl aus unseren Ergebnissen als auch aus allen anderen größeren Studien geht hervor, daß sich die CLL innerhalb aller NHL eindeutig als Lymphom mit der günstigsten Prognose abgrenzen läßt. Die mittlere Überlebenszeit betrug bei uns 64 Monate, in der retrospektiven Analyse der Kieler Lymphomgruppe (41) 56 Monate und bei Helmbrecht/Begemann (19) 46 Monate.
An der Spitze der Todesursachen stehen sowohl bei unserem Krankengut als auch in den Literaturangaben die Infekte. Dieser Anteil macht bei uns 30,7 % aller Todesursachen aus. Helmbrecht/Begemann (19) gibt ihn mit 40 % an, Hansen (17) sogar mit 63 %. Bei 50 % der Infekttoten ließ sich in unserem Krankengut eine Hypogammaglobulinämie nachweisen. Übereinstimmend mit Helmbrecht (19) führten bei 15 % der Verstorbenen generalisierte Blutungen bei Thrombozytopenie zum Tode. Bei den 7 % der Patienten mit durch Auftreten von Autoantikörpern bedingter hämolytischer Anämie führten die rezidivierenden hämolytischen Krisen schließlich zum Tode.
Zusammenfassend läßt sich zu den Todesursachen sagen, daß der Hypogammaglobulinämie, der Thrombozytopenie und dem Auftreten von hämolytischen Krisen bei autoimmunhämolytischer Anämie eine prognostisch ungünstige Bedeutung zukommt.

2. Haarzellen-Leukämie

Bei der kleinen Zahl von 4 vorliegenden Krankheitsverläufen sind allgemeingültige Aussagen oder Aufstellen von Hypothesen sicher nicht angebracht. Es sollen deshalb nur summarisch die bisher bekannten Charakteristika (44) der Haarzellen-Leukämie mit den Ergebnissen unserer Fälle verglichen werden.
Mit Sicherheit ist die Haarzellen-Leukämie eine sehr seltene Erkrankung. Sie macht in unserem Krankengut, ebenso wie die Mykosis fungoides nur 3 % aller NHL aus. Die relativ rasche Entwicklung der Prodromalerscheinungen zur manifesten Erkrankung scheint ebenso typisch für die Haarzellen-Leukämie zu sein wie die initiale Symptomatik: die Patienten fallen meist durch deutliche Anämie oder Petechien infolge schwerer Thrombozytopenie auf. Bei der klinischen Untersuchung findet man vor allem eine Splenomegalie. Die hämatologischen Untersuchungen erbringen relativ häufig das Nebeneinander von Leukozytopenie und relativer Lymphozytose.
Zur Sicherung der Diagnose sind zytologische und histologische Knochenmarksuntersuchungen weniger verläßlich als die Untersuchung von Milz- und Leberbiopsien bzw. die Färbung trepanobioptisch gewonnener Knochenmarksproben auf das Isoenzym der sauren Phosphatase.
Als kurative Therapie bewährt sich laut Angaben der Literatur (31, 44) die Splenektomie, da der häufige Milzbefall und das Vorliegen histologischer Veränderungen als Hinweis auf die Milz als Entstehungsort der Krankheit gedeutet werden. Empirisch gesichert ist, daß nach Splenektomie die schwersten Merkmale der Erkrankung (Thrombozytopenie, Anämie infolge Poolings der Erythrozyten) schnell abklingen. Eine zytostatische Therapie ist nicht indiziert (44).
Da unsere Krankheitsfälle zwar die charakteristische

Symptomatik, aber einen atypischen Verlauf bieten, (die Patienten kamen entweder im primär sehr schlechten Allgemeinzustand in unsere Klinik, so daß sich eine Splenektomie verbot oder aber im anderen Fall abgelehnt wurde) kann unsererseits zu Therapie, Verlauf und Überlebenswahrscheinlichkeit keine Stellung genommen werden. Abschließend muß festgestellt werden, daß es sich bei der Haarzellen-Leukämie um ein noch sehr unklares Krankheitsbild handelt. Bei ihrer sehr geringen Inzidenz wären zur besseren Abklärung ein einheitliches diagnostisches Vorgehen sowie eine konsequente Verlaufskontrolle sicher sinnvoll.

3. Mykosis fungoides

Ebenso wie die Haarzellen-Leukämie ist die Mykosis fungoides mit einer viszeralen Beteiligung ein seltenes Krankheitsbild. Meist besteht schon Jahre vorher ein Hautbefall, der schließlich zu einer Manifestation der Mykosis fungoides in Lymphknoten und andere Organe führt. Ebenso wie bei allen anderen Entitäten der NHL ist diese Organmanifestation multilokulär z.B. in Leber, Milz, Knochenmark, Lunge, Herz und Pleura zu finden.
Die hämatologischen Parameter sind bis auf eine BSG-erhöhung nicht gravierend verändert. Ein Sézary-Syndrom als leukämisch verlaufende Variante der Mykosis fungoides fand sich in unserem Krankengut nicht. Die Elektrophorese zeigt die bei allen anderen Entitäten auch gefundene Verschiebung mit Hypalbuminämie bei Erhöhung der Globulinfraktionen.
Zur Überlebenswahrscheinlichkeit kann unsererseits wegen der zu kleinen Fallzahl keine Aussage gemacht werden. Auch in der Literatur fehlen Angaben hierzu.

4. Lymphoplasmozytoides Lymphom

Das lymphoplasmozytoide Lymphom bildet in unserem Krankengut die drittgrößte Entität mit 13 % aller Fälle. Die Kieler Lymphomgruppe (35) fand diese Entität sogar als häufigste Entität der NHL mit nahezu einem Viertel aller Fälle.
In der Kieler Klassifikation wird das lymphoplasmozytoide Lymphom nach neueren Veröffentlichungen (23) eingeteilt in die Untergruppen lymphoplasmozytoid, lymphoplasmozytär und polymorphzellig. Diese Unterscheidung fehlt bei den meisten unserer vorliegenden Fälle, so daß nur die Gesamtheit des lymphoplasmozytoiden Lymphoms besprochen werden kann. An der Relevanz einer solchen Subklassifizierung sollte aber nicht gezweifelt werden. Besonders das polymorphzellige lymphoplasmozytoide Lymphom nimmt hier eine Sonderstellung ein, da zum einen im Kieler Patientengut nicht selten ein Übergang dieser polymorphzelligen Lymphome in immunoblastische Lymphome beobachtet wurde (was erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten kann; siehe Abschnitt C der Diskussion), zum anderen sich eine statistisch evidente Beziehung aufzeigen läßt zwischen dem Grad der Polymorphie und einer ungünstigen Prognose dieses Lymphoms. Ohne Zweifel ist die histologische Differenzierung der NHL im allgemeinen und nicht selten des lymphoplasmozytoiden Lymphoms im besonderen eine große Schwierigkeit. Trotzdem sollte in weiteren prospektiven Studien eine genaue histopathologische Diagnose angestrebt werden, da bezüglich Prognose, therapeutischem Ansatz und Verlauf der Erkrankung sowohl für den behandelnden Arzt als auch für den betroffenen Patienten erhebliche Unterschiede zwischen den Untergruppen des lymphoplasmozytoiden Lymphoms bestehen.
Die Altersverteilung des lymphoplasmozytoiden Lymphoms

zeigt sowohl bei unseren Ergebnissen als auch in den Kieler Statistiken (35) einen deutlichen Gipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. 83,3 % unserer Patienten waren älter als 50 Jahre, in der Kieler Studie beträgt die diesbezügliche Angabe 87 %. Im Gegensatz zu unserem Patientengut beobachtete die Kieler Lymphomgruppe Erkrankungsfälle auch zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Sie machen allerdings nur 5 % aller Patienten aus. Eine Bevorzugung eines Geschlechts ergibt sich weder in unserem Krankengut noch in dem der Kieler Lymphomgruppe.
Der Anteil der Patienten, die schon bei Diagnosestellung ein Stadium IV aufwiesen, beträgt bei uns 73 %, in der Kieler Studie 93 %. Es muß also in einem hohen Prozentsatz der Fälle von einer frühen Dissemination des lymphoplasmozytoiden Lymphoms ausgegangen werden. Ob diese frühe Generalisation zu einer anderen Stadieneinteilung des lymphoplasmozytoiden Lymphoms, nämlich entsprechend der Rai-Stadieneinteilung der CLL, wie von Brittinger et al. (8) vorgeschlagen wurde, berechtigt, muß sicher noch in weiteren Studien auf klinische Brauchbarkeit geprüft werden.
Die anamnestisch geklagten Symptome bzw. die Befunde bei erster klinischer Untersuchung werden in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit sowohl von der Kieler Studie als auch in unserer Studie gleich angegeben: im Vordergrund stehen die Lymphombildungen, gefolgt von Hepatosplenomegalie, B-Symptomatik und Infektneigung. Allerdings beobachtete die Kieler Lymphomgruppe diese Symptomatik in ihrem Krankengut insgesamt häufiger.
Die Angaben zu einer extranodalen Manifestation des lymphoplasmozytoiden Lymphoms sind sowohl in der Häufigkeitsreihenfolge als auch in der prozentualen Häufigkeitsangabe nahezu kongruent: ein Knochenmarksbefall fand sich bei uns in 66 % der Fälle, in der Kieler Studie bei 69 % der Patienten. Als zweithäufigster Organbefall waren Leber und Milz infiltriert, und zwar in 33 % unserer

und 39 % der Fälle der Kieler Analyse. Ein Hautbefall lag bei 11 % unserer Patienten und bei 16 % der in der Kieler Studie berücksichtigten Fälle vor.
Besondere Betrachtung verdienen wiederum die hämatologischen, elektrophoretischen und serologischen Parameter. Gravierende Hämoglobin- oder Thrombozytenerniedrigung zu Beginn der Erkrankung lagen weder bei unserem Krankengut noch in der Kieler Analyse vor. Bezüglich der Leukozytenzahlen differieren unsere Ergebnisse von denen der Kieler Lymphomgruppe. Während im Kieler Patientengut in 43 % der Fälle leukämische und in 11 % leukozytopenische Verläufe beobachtet wurden, lagen die diesbezüglichen Ergebnisse bei 22 % für leukämische bzw. 44 % für leukozytopenische Blutbilder bei unseren Ergebnissen. Da beide Verläufe möglich sind und eine Zuordnung zu dem einen oder anderen Erscheinungsbild nicht getroffen werden kann, kommt diesem Faktor bei den differentialdiagnostischen Überlegungen keine Bedeutung zu.
Die Elektrophorese zeigte, wie bei fast allen Entitäten der NHL die typische Verschiebung: Hypalbuminämie bei Erhöhung der α_1-, α_2- und ß-Globulin-Fraktion. Erwartungsgemäß führte die für das lymphoplasmozytoide Lymphom charakteristische immunologische Entgleisung bei 78 % der Patienten zu einer Erhöhung der y-Globulin-Fraktion, die in etwa einem Drittel dieser Fälle zu einer Vermehrung des Gesamteiweißes führte. Bei der quantitativen Immunglobulinbestimmung waren vor allem die Ig-M-Globuline vermehrt (und zwar in 44 % unserer und in 42 % der Fälle der Kieler Lymphomgruppe). Diese Gruppe entspricht sicher fast vollständig dem Morbus Waldenström alter Nomenklatur, der nach den bisherigen immunologischen Forschungsergebnissen keine eigene histologisch abgrenzbare Entität, sondern lediglich ein klinisches Syndrom darstellt. Ig-G-Globuline war als nächsthäufigste Gruppe in 22 % unserer und in 25 % der Kieler Fälle erhöht.

Eine Ig-A-Globulin-Erhöhung fand sich demgegenüber relativ selten (weniger als 8 %). Ebenso wie die Vermehrung der Immunglobuline ist auch die monoklonale Gammopathie (vorwiegend Immunglobuline mit Ig-M-Verwandtschaft) Ausdruck einer Entgleisung eines relativ differenzierten Zell-Klons, bei dem schon eine Sezernierung von Immunglobulinen vorliegt. Sie wurde bei uns in 50 % der Fälle und im Kieler Krankengut in 40 % beobachtet. Die Kieler Lymphomgruppe führte zur genaueren Abklärung dieser für das lymphoplasmozytoide Lymphom typischen immunologischen Entgleisung weitere spezifische Tests durch und konnte damit in 20 % der Fälle positive Coombs-Tests, in 10 % eine positive Rheumaserologie und in einigen Fällen Kryoglobuline nachweisen. Ob diese Untersuchungen eine tatsächliche Hilfe bei der diagnostischen Abklärung des lymphoplasmozytoiden Lymphoms darstellen, muß sicher an größeren Fallzahlen noch weiter nachgewiesen und verifiziert werden.

Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit des lymphoplasmozytoiden Lymphoms liegt in unserem Krankengut bei 25 Monaten und hat damit die gleiche Prognose wie das zentrozytisch-zentroblastische Lymphom. Den Ergebnissen der Kieler Lymphomgruppe zufolge hat das lymphoplasmozytoide Lymphom sowohl absolut mit 35 Monaten als auch in Relation zu den anderen NHL den gleichen prognostischen Stellenwert.

Bezüglich der Todesursachen läßt sich - bei fehlenden Angaben in der Literatur - aus den Ergebnissen unserer Analyse ableiten, daß zum einen der Verdrängung der erythrozytopoetischen und thrombozytopoetischen Reihe bei Befall des Knochenmarks sowie zum anderen der Abwehrschwäche bei immunologischer Entgleisung oder einem mit Leukopenie einhergehenden Krankheitsverlauf eine prognostisch ungünstige Rolle zukommt.

Vergleicht man an dieser Stelle die Entitäten des lympho-

plasmozytoiden Lymphoms und der CLL, so lassen sich bezüglich der Krankheitssymptomatik, dem klinischen und pathologischen Bild, sowie den hämatologischen, elektrophoretischen und serologischen Parametern und den Autoimmunphänomenen viele Parallelen zwischen diesen beiden Entitäten ziehen. Untersuchungen der Kieler Lymphomgruppe versuchen, beide Krankheitsbilder aus immunologischer und klinischer Sicht neu zu fassen. Bezüglich dieser Problematik sind neue Erkenntnisse von der in Vorbereitung befindlichen Veröffentlichung zu erwarten mit dem Titel: Lymphoplasmocytic/lymphoplasmocytoid lymphoma - A clinical entity distinct from chronic lymphocytic leucaemia? (36)

5. Zentrozytisches Lymphom

Das zentrozytische Lymphom macht in unserem Krankengut 8 % aller NHL, in der Kieler Studie (24) etwa 10 % aus. Vergleicht man die Kurve der Altersverteilung unserer Analyse und der Kieler Studie, so läßt sich aus beiden Verteilungen ersehen, daß das zentrozytische Lymphom - als einziges der niedrig malignen Lymphome - relativ häufig im Jugend- und jungen Erwachsenenalter zu beobachten ist. Der Häufigkeitsgipfel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr in beiden Studien bzw. der Altersmedian von 49 Jahren in unserer Analyse und von 60 Jahren in der Kieler Studie ist ebenfalls im Vergleich zu den anderen niedrig malignen Entitäten in Richtung jüngerer Jahrgänge verschoben. Diese Tatsache rückt das zentrozytische Lymphom in die Nähe der hoch malignen Lymphome, die eine nahezu identische Altersverteilung wie das zentrozytische Lymphom aufweisen.
Sowohl in unserer Analyse als auch in der Kieler Studie fällt auf, daß bei der Geschlechtsverteilung ein deut-

liches Überwiegen männlicher Erkrankter festzustellen ist. Das Verhältnis männlicher zu weiblicher Erkrankter liegt in unserer Analyse bei 4:1, in der Kieler Studie bei 3:1.
Die Stadienverteilung bei Diagnosestellung läßt in beiden Studien auf eine frühe Generalisation des Lymphoms schließen. In der Kieler Analyse weisen 80 % der Patienten schon bei Diagnosestellung ein Stadium IV auf, bei uns beträgt dieser Anteil 50 %.
Vergleicht man die anamnestische und klinische Symptomatik in beiden Studien, so fällt auch beim zentrozytischen Lymphom die Trias von Lymphomen, B-Symptomatik und Hepatosplenomegalie auf. Die prozentualen Häufigkeitsangaben decken sich dabei weitgehend. Lymphome wurden bei uns in 70 % aller Fälle, in der Kieler Studie bei 80 % der Patienten beobachtet. Erscheinungen im Sinne einer B-Symptomatik wurde von 40 % unserer Patienten angegeben, in der Kieler Studie liegt dieser Anteil bei 44 %. Eine Hepatosplenomegalie wurde in der Kieler Analyse mit 72 % häufiger beobachtet als in unserem Krankengut, in dem 40 % der Patienten eine Leber- bzw. Milzvergrößerung aufwiesen. Nicht zu vernachlässigen ist der Anteil der Patienten, die durch primär extranodale Manifestation des zentrozytischen Lymphoms erstmals auffielen. Ihr prozentualer Anteil beträgt in unserer Analyse immerhin 20 %. Eine extranodale Manifestation wurde in beiden Studien vor allem im Knochenmark, ferner im Gastrointestinaltrakt, in Leber und Milz, Lunge und Pleura sowie im Urogenitaltrakt beobachtet. Auch bei dem zentrozytischen Lymphom läßt sich also die in allen anderen Entitäten ebenfalls zu beobachtende Vielfalt an extranodaler Manifestation nach einmal erfolgter Dissemination feststellen.
Bezüglich der Literaturangaben zu den hämatologischen und serologischen Parametern läßt sich weitgehende Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen nachweisen. Die Hämo-

globinwerte waren in beiden Studien entweder normal oder allenfalls mäßiggradig erniedrigt, eine ausgeprägte Thrombozytopenie war nur selten zu beobachten. Im Vergleich mit anderen Entitäten der NHL findet sich beim zentrozytischen Lymphom häufig eine relative Lymphozytose. Sie wurde in unserem Krankengut bei 50, in der Kieler Studie bei 25 % aller Patienten festgestellt.
Ebenso wie beim zentrozytisch-zentroblastischen Lymphom berichtet die Kieler Lymphomgruppe über das Auftreten von atypischen Lymphozyten im peripheren Blutausstrich, die in diesem Fall als Zentrozyten anzusehen sind. Sie werden vor allem bei Patienten mit einer Lymphozytose beobachtet. Welche differentialdiagnostische Bedeutung bezüglich einer Abgrenzung zu anderen NHL-Entitäten diesen Zentrozyten beizumessen ist, muß sicher durch entsprechende wissenschaftliche Untersuchungsreihen noch deutlicher herausgestellt werden.
Das zentrozytische Lymphom bildet innerhalb der niedrig malignen Lymphome die Entität mit der relativ ungünstigsten Prognose. Sowohl in unserer Analyse wie in der Kieler Studie hat es mit 20 Monaten die kürzeste mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit aller niedrig malignen Lymphome (7).
Ebenso wie die - an sich für hoch maligne Lymphome typische - Altersverteilung, die wir in dieser Entität wiederfinden, rückt also auch die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit das zentrozytische Lymphom in die Nähe der hoch malignen Lymphome. Lennert arbeitet zur Zeit an einer diesem klinisch relevanten Umstand Rechnung tragenden Neuordnung der Kiel-Klassifikation (23), in der bestimmte Formen des zentrozytischen und des zentroblastischen Lymphoms als Lymphome vom mittleren Malignitätsgrad bezeichnet werden und damit eine Entität mit neuer prognostischer Bedeutung und einem entsprechend differenzierteren therapeutischen Angriff bilden. In Abschnitt C

der Diskussion wird auf diese Entität vom sogenannten intermediären Malignitätsgrad noch einmal eingegangen. Unter den Todesursachen von Patienten mit einem zentrozytischen Lymphom stehen an erster Stelle die Folgen einer ausgedehnten Knochenmarksverdrängung durch das Lymphom mit konsekutiver schwerer Leukozyto- und Thrombozytopenie.

6. Zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom

Das zentrozyt.-zentrobl. Lymphom bildet in unserem Krankengut mit 21 % aller NHL die zweitgrößte Entität nach der CLL. In der Kieler Studie (1) liegt der Anteil des zentrozyt.-zentrobl. Lymphoms bei 15 %.
Die Analyse der Altersverteilung weist eine auffallende Parallelität zu den Angaben der Kieler Studie auf. Hier wie dort liegt der Altersmedian zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bei 53 Jahren. Das Erkrankungsalter reichte bei uns von 21 - 78 Jahren, bei der Kieler Analyse von 28 - 81 Jahren. 89,3 % unserer Patienten waren zwischen 30 und 70 Jahre alt, wobei sich diese Häufigkeitsverteilung nahezu plateauartig darstellte. In der Kieler Studie sind die Verhältnisse ähnlich, doch ergeben sich hier in der Altersgruppe der 40 - 50jährigen und der 60 - 70-jährigen zwei Häufigkeitsgipfel.
Den Angaben der Kieler Studie zufolge dominiert beim zentrozyt.-zentrobl. Lymphom das weibliche Geschlecht. Diese Aussage läßt sich an unserem Krankengut nicht verifizieren (Verhältnis männlicher zu weiblicher Erkrankten 1,5:1) und bedarf sicher in einer Studie mit größeren Fallzahlen einer Überprüfung.
Interessant ist die Übereinstimmung in den Angaben zur Stadienverteilung bei Diagnosestellung. Erwartungsgemäß ist der Anteil eines klinischen bzw. pathologischen Sta-

diums IV - entsprechend einer frühen Dissemination - sehr hoch. Die Kieler Analyse fand ein Stadium IV in 60 % aller Fälle, bzw. bei 80 % ein Stadium III oder IV. Bei unseren Patienten befanden sich 68 % im Stadium IV bzw. 86 % in den Stadien III und IV.

Bezüglich der anamnestischen und klinischen Auffälligkeiten bietet sich bei unseren Patienten bezüglich der Häufigkeitsreihenfolge von Symptomen das gleiche Muster wie es die Kieler Studie angibt: Lymphombildung in 70 - 80 % der Fälle, gefolgt von Leber- und Milzvergrößerung in 50 - 60 % sowie der anamnestisch geklagten B-Symptomatik bei 40 - 50 % der Patienten.

Ebenso wie bei unserem Krankengut ist Stadium IV in der Kieler Analyse am häufigsten durch eine Lymphominfiltration des Knochenmarks bedingt. Während 57 % unserer Patienten einen Knochenmarksbefall aufwies, liegt dieser Anteil in der Kieler Studie bei 45 %. Die Angaben bezüglich einer Leber- oder Milzbeteiligung stimmen mit einer Häufigkeitsreihenfolge von 50 % überein. Sowohl bei uns als auch in der Kieler Studie fand sich beim zentrozyt.-zentrobl. Lymphom - verglichen mit anderen Entitäten der NHL - relativ häufig ein Befall des Gastrointestinum (25 % unserer Fälle). Das Bild, das sich bezüglich anderer extranodaler Lymphominfiltration bietet, ist außerordentlich bunt. In beiden Studien wurde ein Befall von Nieren, Lunge, Pleura, ZNS, Haut, Skelett, Schilddrüse, Hoden und Augenlid beobachtet, die zum einen auf eine Vielfalt an möglichen Organmanifestationen nach einmal erfolgter Dissemination hinweisen und zum andern als primär extranodale Manifestation einen Hinweis auf den breiten Fächer an möglicher Erstsymptomatik geben.

Die hämatologischen und elektrophoretischen Parameter beim zentrozyt.-zentrobl. Lymphom sind eher unspezifisch. Sowohl in unserer Analyse als auch in der Kieler Studie haben der überwiegende Teil der Patienten weder eine An-

ämie noch eine Thrombozytopenie. Erwähnenswert ist allerdings, daß bei 32 % unserer Patienten und bei 33 % der Fälle der Kieler Studie leukämische Verläufe beobachtet wurden. Über das Auftreten von pathognomonischen Zellen im peripheren Blut, bei denen es sich meistenfalls um Zentrozyten handelt und von denen auch Spiro et al. (37) berichtet, liegen in unserem Krankengut keine Angaben vor. Die Kieler Studie mißt ihrem Auftreten allerdings keine prognostische Bedeutung zu. Die Elektrophorese bietet das bei den anderen Entitäten der NHL ebenfalls übliche Muster: Erniedrigung des Gesamteiweißes bei Hypalbuminämie und einer Erhöhung der α_1-, α_2- und ß-Globulin-Fraktion. Eine spezifische Veränderung der Immunglobuline, wie sie bei der CLL als Antikörpermangelsyndrom oder beim lymphoplasmozytoiden Lymphom als monoklonale Gammopathie zu beobachten ist, findet sich beim zentrozyt.-zentrobl. Lymphom nicht und trägt somit auch nicht zu einer differentialdiagnostischen Abklärung bei.
Die Bestimmung der mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit ergab in unserem Krankengut 25 Monate. das zentrozyt.-zentrobl. Lymphom beinhaltet somit zusammen mit dem lymphoplasmozytoiden Lymphom bei uns die zweitbeste Prognose nach der CLL. Dies deckt sich mit den diesbezüglichen Literaturangaben (1, 37), wobei allerdings anzumerken ist, daß die mediane Überlebenszeit sowohl bei Spiro et al. (37) als auch in der retrospektiven Analyse der Kieler Lymphomgruppe mit 66 Monaten bzw. 60 Monaten bedeutend höher liegt.
Bei den Todesursachen läßt sich feststellen, daß vor allem der zerebralen Manifestation durch das Lymphom sowie der Knochenmarksverdrängung mit konsekutiver Thrombozyto- und Leukopenie bei einem Knochenmarksbefall eine schlechte prognostische Bedeutung beizumessen ist.

7. Zentroblastisches Lymphom

Das zentroblastische Lymphom existiert in der Literatur weder morphologisch noch klinisch als vergleichbare Entität. Aus diesem Grund können die Ergebnisse unserer Analyse aus 12 vorliegenden Krankheitsverläufen nur mit den Angaben der Kieler Lymphomgruppe (1), die über eine Fallzahl von 24 verfügt, verglichen werden. Die Aussagekraft der Ergebnisse muß unter diesen Umständen eingeschränkt bewertet werden und ihre Verifizierung bzw. Widerlegung bildet sicher das Ziel weiterer, vor allem prospektiver Studien.
Die Unterteilung in primär zentroblastisches Lymphom und sekundär aus einem zentrozyt.-zentrobl. Lymphom entstandenen zentroblastischen Lymphom konnte wegen der kleinen Fallzahl zum einen und wegen fehlender Angaben zum andern nicht berücksichtigt werden. Auf eine unterschiedliche prognostische Bedeutung der beiden Formen müßte ebenfalls in weiteren Studien geachtet werden.
Trotz der geringen Fallzahlen sowohl in unserer Studie als in der Kieler Analyse lassen sich in vielen Punkten übereinstimmende Ergebnisse finden.
Die Analyse der Altersverteilung weist in beiden Studien eine breite Spanne des möglichen Erkrankungsalters auf. Sie liegt bei uns zwischen 23 und 73 Jahren, in der Kieler Analyse zwischen 19 und 89 Jahren. Bei beiden Altersverteilungskurven läßt sich eine Kumulation zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr feststellen, wobei allerdings die Möglichkeit einer Erkrankungsmanifestation im jungen Erwachsenenalter nicht außer Acht gelassen werden darf.
Wie beim zentrozyt.-zentrobl. Lymphom differieren die Angaben beider Studien zur Geschlechtsverteilung beträchtlich. In der Kieler Studie fand sich bei beiden Entitäten eine Dominanz des weiblichen Geschlechts, die sich an unserem Krankengut nicht verifizieren läßt. Eine

definitive Aussage ist bei den vorliegenden kleinen Fallzahlen nicht möglich.
Den Angaben der Kieler Analyse zufolge findet sich bei den hoch malignen Lymphomen wie auch hier beim zentroblastischen Lymphom in Relation zu den niedrig malignen Lymphomen seltener initial ein Stadium III oder IV. In unserem Krankengut scheint sich dagegen eher abzuzeichnen, daß gerade ein Merkmal der hoch malignen Lymphome die ausgesprochen frühe Dissemination mit Infiltration einer Vielzahl extranodaler Organe ist. So fand sich beim zentroblastischen Lymphom in 75 % unserer Fälle bereits bei Diagnosestellung ein Stadium IV.
Die Angaben zur klinischen Symptomatik sind in beiden Studien übereinstimmend. Lymphombildungen wurden sowohl bei uns als auch in der Kieler Studie bei 75 % aller Patienten beobachtet. Zu einer Leber- und Milzvergrößerung kam es in 50 % der Fälle. Die Angaben zur B-Symptomatik liegen in unserem Krankengut bei 25 %, in der Kieler Studie bei 37 %. Erstaunlich hoch mit 41 % ist der Anteil der Patienten, die durch eine von einer extranodalen Organmanifestation herbeigeführten Symptomatik erstmals auffielen.
Ebenso vielfältig wie die klinische Erstsymptomatik (s. Tab.26, Seite 42) sind auch die verschiedenen extranodalen Manifestationen des zentroblastischen Lymphoms. Die Kieler Lymphomgruppe fand außer Knochenmark auch Leber, Intestinaltrakt und Haut befallen. Darüberhinaus konnte in unserem Krankengut eine Beteiligung von ZNS, Skelett, Pankreas, Lunge, Pleura und Perikard histologisch nachgewiesen werden. Vor allem aus den Sektionsprotokollen kann man ersehen, in welch hohem Maße nach einmal erfolgter Aussaat eine Absiedlung des Lymphoms in die verschiedensten Organsysteme zu beobachten ist.
Die hämatologischen, elektrophoretischen und serologischen Parameter fanden sich initial weder bei uns noch in

der Kieler Studie gravierend pathologisch verändert. Die Elektrophorese bietet wiederm das typische Muster einer Hypalbuminämie - die bei 20 % der Patienten auch zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes führte - bei Erhöhung der α_1-, α_2- und ß-Globulin-Fraktion.
Die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit unserer Patienten zeigt eine weitgehende Kongruenz zur Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit der Kieler Lymphomgruppe. Hier wie dort liegt die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 13 Monaten. Damit hat das zentroblastische Lymphom von den drei hochmalignen Lymphomen die relativ günstigste Prognose. In Abschnitt C der Diskussion wird die Frage besprochen, ob das zentroblastische Lymphom damit in die von Lennert (23) postulierte Gruppe der Lymphome von mittlerem Malignitätsgrad einzuordnen ist.
Aus der Analyse der Todesursachen geht hervor, daß - wie auch bei anderen Entitäten beobachtet - der zerebralen Manifestation des Lymphoms eine sehr schlechte prognostische Bedeutung beizumessen ist. Fast die Hälfte der an dem zentroblastischen Lymphom verstorbenen Patienten unseres Krankengutes kamen durch die Komplikationen einer zerebralen Manifestation zu Tode.

8. Lymphoblastisches Lymphom

Das lymphoblastische Lymphom bildet mit 4 % aller malignen Lymphome die kleinste Entität. In der Kieler Studie (14) beträgt der prozentuale Häufigkeitsanteil 4,2 % und ist damit auch in dieser Studie die kleinste aller NHL-Entitäten.
Ebenso wie das zentroblastische Lymphom ist das lymphoblastische Lymphom eine heterogene Entität, die pathologisch-morphologisch eingeteilt wird in

a) das lymphoblastische Lymphom vom convoluted-Zelltyp (Lukes u. Collins 1974); eine Neoplasie von T-Zellen, mit häufig positiver saurer Phosphatase-Reaktion
b) das lymphoblastische Lymphom vom Burkitt-Typ (Blasten der B-Lymphozyten-Reihe)
c) das unklassifizierte lymphoblastische Lymphom, unter dem Neoplasien von B-Zellen (B-non-Burkitt), von T-Zellen (T-non-convoluted) und von Null-Zellen (non-B/non-T) zusammengefaßt sind; die leukämischen Verlaufsformen dieser Gruppen lassen sich klinisch nicht von der akuten Lymphoblastenleukämie abgrenzen.

Bei den in unserem Krankengut vorliegenden 5 Fällen fehlen die Angaben bezüglich einer Einteilung in die oben genannten Untergruppen. Die Relevanz dieser Subklassifizierung, wie sie von der Kieler Lymphomgruppe vorgenommen wurde, bezieht sich weniger auf einen prognostischen Unterschied zwischen den Subtypen als auf ein etwas unterschiedliches klinisches Erscheinungsbild und eine Differenz der hämatologischen und laborchemischen Parameter. Klinisch bedeutsam wäre allerdings vor allem eine unterschiedliche Prognose der einzelnen Formen. Die Differenzen im klinischen, hämatologischen und laborchemischen Erscheinungsbild können, wenn sie sich an größeren Fallzahlen bestätigen lassen, eventuell eine Hilfe bei der differentialdiagnostischen Abklärung sein, sind aber ansonsten bis auf weiteres Gegenstand eines immunologisch-wissenschaftlichen Interesses.

Trotz der sehr kleinen Fallzahl sollen die Ergebnisse unserer Studie mit den Angaben der Kieler Analyse verglichen werden. Auf einen Vergleich der einzelnen Prozentzahlen wird allerdings verzichtet.

Wie bei den anderen hoch malignen Lymphomen wurden auch beim lymphoblastischen Lymphom in beiden Studien Erkrankungsfälle im Kindes- und jungen Erwachsenenalter beobachtet. In der retrospektiven Analyse der Kieler Lymphom-

gruppe tritt das lymphoblastische Lymphom sogar am häufigsten in dieser Altersgruppe auf (75 % aller Erkrankten waren hier jünger als 30 Jahre alt).
Eine stichhaltige Aussage zur Geschlechtsverteilung läßt sich nicht aufstellen. Hier differieren die Angaben von 3:1 bei dem Verhältnis männlicher zu weiblicher Erkrankten in der retrospektiven Analyse der Kieler Studie und 1,7:1 in der prospektiven Analyse der Kieler Lymphomgruppe. Bei uns beträgt das Verhältnis 1:4. Bei den kleinen Fallzahlen der einzelnen Analysen ist keine eindeutige Aussage möglich.
Alle Patienten mit einem lymphoblastischen Lymphom befanden sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium IV. Die diesbezüglichen Angaben stimmen mit der Kieler Studie überein.
Wie bei allen NHL herrscht auch beim lymphoblastischen Lymphom sowohl in unserer Studie als auch in der Kieler Analyse die Symptomentrias von Lymphombildungen, Hepatosplenomegalie und B-Symptomatik bezüglich anamnestischer Angaben und klinischer Befunde vor. Allerdings waren diese Symptome, verglichen mit anderen Entitäten, sehr viel gravierender ausgeprägt, was sich in einem raschen Lymphknotenwachstum und teils exzessiver Splenomegalie - die in einem Fall durch Milzruptur zum Tode führte - äußerte.
Die Angaben zu einer extranodalen Manifestation des lymphoblastischen Lymphoms in beiden Studien spiegeln in ihrer außerordentlichen Vielfalt die hohe Malignität dieses Lymphoms mit einer Absiedlung von Lymphomzellen in nahezu alle Körpergewebe wider. Leber, Milz, Knochenmark, ZNS, Ovar, Skelett, Schilddrüse, Magen, Niere, Lunge, Haut, Peri- und Epikard fanden sich zum großen Teil erst durch postmortale histopathologische Untersuchungen als von Lymphomzellen infiltriert.
Im Gegensatz zu anderen NHL (außer der CLL), die initial keine gravierenden pathologischen Veränderungen der Labor-

parameter bieten, fällt beim lymphoblastischen Lymphom sowohl in unserer Studie als auch in der Kieler Analyse eine relativ hohe Inzidenz einer Leukozytose auf. Sie soll - nach Angaben der Kieler Lymphomgruppe - vor allem beim lymphoblastischen Lymphom vom Burkitt-Typ zu beobachten sein, während eine Lymphozytose, wie sie auch bei uns in einem Fall vorlag, dem lymphoblastischen Lymphom vom convoluted-Zelltyp zuzuordnen ist. Ob diese Unterscheidung - ebenso wie das Auftreten atypischer Zellen im peripheren Blut beim convoluted-Zelltyp und beim unklassifizierten Typ diagnostische oder sogar prognostische Relevanz besitzt, muß sicher in nachfolgenden Untersuchungen geklärt werden. Die Elektrophorese mit Hypalbuminämie und Erhöhung der α_1-, α_2- und ß-Globulin-Fraktion bietet wiederum wie bei allen anderen NHL die typische Verschiebung des Musters.

Sowohl in unserer Analyse wie auch in der Kieler Studie bildet das lymphoblastische Lymphom die Entität mit der kürzesten mittleren Überlebenszeit. Sie liegt in unserem Krankengut bei 4 Monaten, in der prospektiven Analyse der Kieler Lymphomgruppe bei 8 Monaten. Diese sehr kurze mittlere Überlebenszeit kennzeichnet das lymphoblastische Lymphom als das Lymphom mit dem eindeutig höchsten Malignitätsgrad. Zusätzlich spricht dafür die sowohl in unserem Krankengut als auch in der Kieler Studie auffallende rasche Progredienz der Erkrankung mit einem sehr kurzen Zeitraum zwischen Erstsymptomatik, Diagnosestellung und weiterer - therapeutisch nahezu unbeeinflußbarer - Verschlechterung der Erkrankung bis hin zum Exitus.

Unter den Todesursachen stehen wiederum die Folgen und Komplikationen einer zerebralen Manifestation des Lymphoms an erster Stelle. Betrachtet man den Tod an Herz-/Kreislaufversagen quasi als Endpunkt einer langsamer progredienten auszehrenden Erkrankung, so ist für das lymphoblastische Lymphom pathognomonisch, daß dies nur bei 20 %

der Patienten Todesursache war. Alle anderen Patienten verstarben an den konkreten Folgen einer Organmanifestation dieses hoch malignen Lymphoms.

9. Immunoblastisches Lymphom

13 % aller Fälle unseres Krankengutes der NHL erkrankten an einem immunoblastischen Lymphom. In der Kieler Studie (27) liegt der prozentuale Anteil des immunoblastischen Lymphoms bei 8 %. In der Gruppe der hoch malignen Lymphome bildet das immunoblastische Lymphom somit in beiden Studien die größte Entität.
Betrachtet man die Kurve der Altersverteilung unserer und der Kieler Analyse, so fällt auf - wie auch bei den vorher diskutierten hoch malignen Lymphomen -, daß das immunoblastische Lymphom schon im Jugend- und jungen Erwachsenenalter vorkommen kann. Eine Kumulation der Erkrankungshäufigkeit findet sich bei allen vergleichbaren Kurven der Altersverteilung (13, 27) in der 6. und 7. Lebensdekade.
Die Angaben zur Geschlechtsverteilung liegen in unserer Studie bei 0,6:1 (männlicher zu weiblicher Erkrankten), in der Kieler Analyse bei 0,8:1, so daß eine annähernd ausgeglichene Geschlechtsverteilung angenommen werden kann.
Differierende Ergebnisse bestehen bezüglich der initialen Stadienausbreitung. Während bei 88 % unserer Patienten initial ein Stadium IV diagnostiziert wurde, konnte dies in der Kieler Studie nur bei 50 % der Patienten festgestellt werden. Begründet wird diese Diskrepanz durch die Tatsache, daß in der Kieler Studie nur bei 25 % der Fälle eine Knochenmarksinfiltration nachgewiesen wurde, während bei uns 70 % der Patienten einen Befall des Knochenmarks aufwiesen. Von der Kieler Lymphomgruppe wurde in diesem

Zusammenhang eingeräumt, daß der Befund einer relativ geringen Inzidenz des Knochenmarksbefalls nicht zu der Annahme berechtigt, daß bei dieser Entität eine initial geringere Häufigkeit der Generalisation anzunehmen ist als bei den anderen hoch malignen Lymphomen. Im Gegenteil wird die häufige initiale extranodale Manifestation des immunoblastischen Lymphoms als typisches Kriterium dieser Entität sowohl in der Literatur angegeben (13) als auch in unserem Krankengut gefunden. Die außerordentliche Vielfalt von extranodal befallenen Organen, wie sie schon bei den vorher besprochenen hoch malignen Lymphomen beobachtet werden konnte, spricht auch beim immunoblastischen Lymphom für die foudroyante Absiedlung der Lymphomzellen nach einmal erfolgter Generalisierung. Es fanden sich in der Kieler Analyse Lunge und Pleura, Gastrintestinum, Leber und Milz, Skelett und Epikard befallen. Darüber hinaus wurde in unserem Krankengut eine Infiltration von Nieren, Hoden, Haut, ZNS und Schilddrüse nachgewiesen.
Im Gegensatz zu dieser offensichtlichen hohen Malignität des immunoblastischen Lymphoms nach einmal erfolgter Generalisierung stehen die zwei Fälle unseres Krankengutes, in denen sowohl klinisch als auch pathologisch ein Stadium I mit unilokulärem extralymphatischen Befall vorlag. Bei beiden Patienten liegen uns nach abgeschlossener Strahlentherapie lange rezidivfreie Beobachtungszeiträume vor. Auch in der Literatur wird von dieser stadienabhängig sehr unterschiedlichen Prognose berichtet. Rosenberg et al (33) gibt für Patienten im Stadium IV eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von etwa einem Jahr gegenüber einer mittleren Überlebenszeit von 5 Jahren für Patienten im Stadium I an.
Neben dieser für das immunoblastische Lymphom anscheinend charakteristischen Diskrepanz zwischen den Prognosen der einzelnen Stadien tangieren die oben erwähnten Fälle von lokalisiertem extralymphatischen Befall mit dem relativ

gutartigen Verlauf der Erkrankung die Problematik um die Relevanz einer Modifizierung der Ann-Arbor-Stadieneinteilung , wie sie von Musshoff et al. (29) vorgeschlagen wurde. Musshoff fordert für die Stadieneinteilung eine grundsätzliche Unterscheidung in primär nodalen und primär extranodalen Befall. Auf diese noch offene Frage soll in Abschnitt C der Diskussion näher eingegangen werden.
In Differenz zu den bisher besprochenen Entitäten der NHL, bei denen an der Spitze der Erstsymptomatik Lymphome, Hepatosplenomegalie und B-Symptomatik standen, fielen beim immunoblastischen Lymphom in unserem Krankengut mehr als die Hälfte (53 %) der Patienten durch primär extranodalen Befall des Lymphoms auf. Erst dann folgen in der Häufigkeitsreihenfolge Lymphombildungen bei 41 % bzw. B-Symptomatik bei 24 % der Patienten. Vergleichende Angaben bezüglich Häufigkeit einer extranodalen Erstmanifestation fehlen in der vorliegenden Literatur, so daß eine Aussage, ob diese frühe extranodale Manifestation ein Charakteristikum des immunoblastischen Lymphoms ist, nicht weiter untermauert werden kann. Im Bemühen um eine weitere diagnostische Abgrenzung der einzelnen Entitäten sollte in künftigen prospektiven Studien auf diese Hypothese geachtet werden.
Die hämatologischen und serologischen Parameter bieten bezüglich Hämoglobinwert und Thrombozytenzahlen weder in unserer Studie noch in der Kieler Analyse gravierende Auffälligkeiten. Allerdings findet sich übereinstimmend in beiden Analysen eine deutliche Lymphozytopenie und zwar in unserem Krankengut in 43 % und im Kieler Krankengut in 28 % der Fälle. Die Elektrophorese zeigt das bei allen anderen Entitäten der NHL übliche Muster von Hypalbuminämie bei nahezu allen Patienten, die bei der Hälfte der Fälle zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes führte mit Erhöhung der α_1-, α_2- und ß-Globulin-Fraktion. Die Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit erbrachte bei

uns eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 8 Monaten, in der Kieler Analyse von 10 Monaten. Damit liegt das immunoblastische Lymphom mit der zweitschlechtesten Prognose aller Entitäten hinter dem lymphoblastischen Lymphom und wird zurecht zusammen mit diesem in der Kiel-Klassifikation als Lymphom vom hohen Malignitätsgrad bezeichnet.
Unter den Todesursachen kommt, wie auch schon bei andern, vor allem hoch malignen Entitäten beobachtet, besonders den Folgen einer Lymphommanifestation im ZNS eine deutlich pathognomonische und prognostisch schlechte Bedeutung zu.

B. Gegenüberstellung hoch maligner und niedrig maligner Lymphome

1. Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Entitäten

In die Studie gingen insgesamt 135 Krankheitsverläufe ein. Bei 70 % der Fälle handelte es sich um Lymphome vom niederen Malignitätsgrad, bei 26 % um hoch maligne Lymphome. Diese Aufteilung deckt sich nahezu kongruent mit den diesbezüglichen Angaben der Kieler Lymphomgruppe (5), die bei 72 % ihrer Patienten ein niedrig malignes Lymphom diagnostizierte und bei 24,5 % ein Lymphom vom hohen Malignitätsgrad vorfand.
In der Gruppe der niedrig malignen Lymphome bilden in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit die CLL, das zentrozyt.-zentrobl. Lymphom und das lymphoplasmozytoide Lymphom die größten Entitäten. Auch in der Kieler Studie sind diese genannten niedrig malignen Lymphome die häufigsten, allerdings ist hier die Reihenfolge lymphoplasmozytoides Lymphom vor CLL vor zentrozyt.-zentrobl. Lymphom. In der Gruppe der hoch malignen Lymphome bildet das immunobla-

stische Lymphom sowohl in unserer Studie wie auch in der Kieler Analyse die größte Fntität vor dem zentroblastischen Lymphom und dem in beiden Studien nur in 4 % der Fälle gesehenen lymphoblastischen Lymphom.
Bei 4 % unserer Patienten konnte keine klare histologische Differenzierung oder Zuordnung des Krankheitsbildes zu einer Entität vorgenommen werden. Der Anteil dieser unklassifizierbaren Lymphome liegt in der Kieler Analyse bei 5,2 %. Auf die Problematik dieser nicht eindeutig zu klassifizierenden Lymphome soll in Abschnitt C der Diskussion näher eingegangen werden.

2. Altersverteilung

Sowohl in unserem Krankengut als auch in dem der Kieler Lymphomgruppe fällt bezüglich der Altersverteilung auf, daß die hoch malignen Lymphome schon im Kindes- und Jugendalter vorkommen können und einen ersten Häufigkeitsgipfel in der 3. Lebensdekade haben, während ein niedrig malignes Lymphom weder bei uns noch in der Kieler Analyse vor dem 25. Lebensjahr gesehen wurde und bis etwa zum 40. Lebensjahr eine relative Seltenheit darstellt. Beide - hoch und niedrig maligne Lymphome - haben einen gemeinsamen Häufigkeitsgipfel zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr.

3. Stadienverteilung

Bezüglich den Angaben zur initialen Stadienverteilung bei Diagnosestellung differieren unsere Ergebnisse von denen der Kieler Analyse erheblich. Für alle von uns untersuchten hoch malignen Lymphome scheint es charakteristisch zu sein, daß sie nach kurzer Krankheitsanamnese und rascher Progredienz der Erkrankung erst in schon fortgeschrittenen Stadien der klinischen Diagnostik zugänglich werden.

85,2 % aller Patienten unseres Krankengutes mit einem hoch malignen Lymphom befanden sich bei Diagnosestellung bereits im Stadium IV. In der Kieler Analyse liegt dieser Prozentsatz bei 50 %. Umgekehrt sind die prozentualen Häufigkeitsangaben zur initialen Stadienausbreitung bei den niedrig malignen Lymphomen. Hier fanden wir in 65 % (ohne CLL), die Kieler Lymphomgruppe bei 83 % ihrer Fälle ein Stadium IV.

Analog zu der bei uns gefundenen häufigen Inzidenz eines Stadiums IV der hoch malignen Lymphome fiel in unserer statistischen Untersuchung auf, daß bei nahezu 30 % aller Patienten bereits die extranodale Manifestation erste Symptomatik der Erkrankung überhaupt war. Diesem hohen Prozentsatz steht bei den niedrig malignen Lymphomen nur 8,5 % der durch extranodale Manifestation erstmals aufgefallenen Patienten gegenüber.

Als weiterer Grund des bei unseren hoch malignen Lymphomen häufig gefundenen Stadiums IV ist anzuführen, daß bei unseren Patienten mit einem hoch malignen Lymphom ein extranodaler Befall in der prozentualen Verteilung fast dreimal so häufig vorlag, als dies bei den niedrig malignen Lymphomen der Fall war (Knochenmarks- sowie Leber-/Milzbefall ausgenommen).

Es erhebt sich nun die Frage, ob diese unterschiedlichen Ergebnisse bezüglich der initialen Stadienverteilung allein Auswirkungen der Tatsache sind, daß es sich bei unseren Patienten - im Gegensatz zu den der Kieler Studie unselektioniert zugeführten Patienten - um ein nicht randomisiertes Krankengut handelt. Dafür spricht sicher, daß die I. Medizinische Klinik A als onkologisches Zentrum Anlaufstation mancher in peripheren Krankenhäusern nicht diagnostizierbarer Krankheitsbilder ist, bzw. die Patienten erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien hierhin überwiesen werden. Dagegen ist aber anzuführen, daß in einer Vielzahl der von uns untersuchten Krankheitsfälle

mit hoch malignen Lymphomen die Krankheitsanamnese objektivierbar kurz war und daß selbst nach dieser kurzen Krankheitsentwicklung in vielen Fällen bei den Staginguntersuchungen ein durch multizentrischen Organbefall bedingtes, pathologisches Stadium IV diagnostiziert werden mußte. Ohne Berücksichtigung bleiben sowohl in unserer Studie als auch in der Kieler Analyse die Patienten, die in einem primär schlechten Allgemeinzustand in die Klinik kamen und bei denen sich ein konsequentes Staging aus ethischen Gründen verbot. Von einigen dieser Fälle liegen Obduktionsprotokolle vor, in denen sich zeigt, daß die postmortal gesicherte pathologische Stadieneinteilung einen meist höheren Ausbreitungsgrad als die klinische Stadieneinteilung erbringt.
Zusammenfassend läßt sich zur initialen Stadienausbreitung sagen, daß die hoch malignen Lymphome nach einer kurzen Prodromalphase zu einer schnellen und ausgedehnten Generalisierung neigen, so daß in unserem Krankengut in einem hohen Prozentsatz der Fälle ein Stadium IV vorgefunden wurde. Im Gegensatz dazu wird bei den niedrig malignen Lymphomen ein Stadium IV weniger häufig gefunden. Hier sind die Krankheitsanamnesen deutlich länger, der Verlauf weniger foudroyant, so daß in einem höheren Prozentsatz der Fälle ein Stadium I, II oder III diagnostiziert werden kann.

4. Anamnestische Angaben und klinische Befunde

Interessant ist der Vergleich der anamnestischen Angaben und klinischen Befunde zwischen niedrig malignen und hoch malignen Lymphomen. In beiden Gruppen sind die drei am häufigsten geklagten bzw. gefundenen Symptome und Befunde Lymphome, Hepatosplenomegalie und eine B-Symptomatik. Die prozentualen Angaben bezüglich Lymphombildung und B-Symptomatik verhalten sich dabei in beiden Gruppen in etwa

gleich. Die Kieler Lymphomgruppe macht hierzu dieselben Angaben. Eine Hepatosplenomegalie fand sich bei den niedrig malignen Lymphomen doppelt so häufig wie bei den hoch malignen Formen. Hinter dieser Häufigkeit einer Hepatosplenomegalie verbirgt sich nicht - wie man vermuten möchte - zum größten Teil die lymphozytischen Lymphome CLL und Haarzellen-Leukämie, vielmehr findet man - wie bei der Besprechung der einzelnen Entitäten aufgeführt - bei allen niedrig malignen Lymphomen in 50 % bis 70 % der Fälle klinisch eine Vergrößerung von Leber und Milz. Bei den hoch malignen Formen liegt dagegen nur in etwa 25 % der Fälle eine Hepatosplenomegalie vor.

5. Extranodale Manifestationen

Die unterschiedliche prozentuale Häufigkeit eines primär extranodalen Befalls ist oben schon erwähnt worden. In nahezu einem Drittel der Fälle von hoch malignen Lymphomen fiel primär eine bereits extranodale Manifestation auf. Bei den niedrig malignen Lymphomen war dies nur bei 8 % der Patienten der Fall. Umgekehrt war bei 20 % der Patienten mit einem niedrig malignen Lymphom die Diagnose ein bei einer Routineuntersuchung aufgefallener Zufallsbefund. Hier lagen also weder subjektiv vom Patienten aus noch objektiv bei der Untersuchung gravierend pathologische Veränderungen vor. Im Gegensatz dazu war kein einziges der diagnostizierten hoch malignen Lymphome ein Zufallsbefund. Diese Patienten führte entweder eine massive Verschlechterung des subjektiven Befindens und/oder Veränderungen im Sinne von Lymphombildungen oder sogar schon die extranodale Manifestation des Lymphoms gezielt zum Arzt.
Vergleicht man die Art und Häufigkeit einer extranodalen Manifestation bei hoch und niedrig malignen Lymphomen, so fällt auf, daß Knochenmark sowie Leber und Milz in beiden

Gruppen etwa gleich häufig befallen sind. Alle übrigen Organmanifestationen in Form eines Befalles von Gastrointestinum, Lunge und Pleura, Urogenitaltrakt, ZNS, Haut, Herz, Schilddrüse, Ovar, Pankreas und Auge, der sowohl bei uns als auch bei den Patienten der Kieler Lymphomgruppe auffiel, sind bei den hoch malignen Lymphomen etwa dreimal so häufig als bei den niedrig malignen Lymphomen, was als Ausdruck der hohen Aggressivität dieser Gruppe zu werten ist. Die Vielfalt dieser extranodalen Manifestation ist darüberhinaus eines der wichtigen unterscheidenden Kriterien zwischen Non-Hodgkin-Lymphomen und dem Morbus Hodgkin, bei dem in einem viel selteneren Prozentsatz der Fälle ein Organbefall gefunden wird.

6. Hämatologische und serologische Parameter

Bezüglich der hämatologischen und elektrophoretischen Parameter differieren die niedrig malignen kaum von den hoch malignen Formen, so daß sich hier keine differentialdiagnostisch verwertbaren Unterschiede ergeben. In beiden Gruppen fand sich in einem hohen Prozentsatz der Fälle eine BSG-erhöhung. Anämien und Thrombozytopenien lagen sowohl bei unseren als auch bei den Patienten der Kieler Lymphomgruppe in etwa 15 - 20 % der Fälle vor. Ebenfalls übereinstimmende Ergebnisse sind bezüglich der Lymphozytenzahlen zu beobachten: während bei den niedrig malignen Lymphomen in nahezu 60 % der Fälle eine Lymphozytose vorliegt, kommt dies nur in 6 - 8 % der hoch malignen Lymphome vor. Umgekehrt findet man in 10 - 14 % der niedrig malignen Lymphome eine Lymphozytopenie, während dies bei 35 - 40 % der Patienten mit einem hoch malignen Lymphom zu beobachten ist. Hier kann sicher eine Parallele gezogen werden zwischen den lymphozytenreichen Formen der niedrig malignen NHL und der lymphozytenreichen Form der Lymphogranulomatose. Beide beinhalten eine

relativ gute Prognose, da sie als eine Entartung auf einer verhältnismäßig differenzierten Stufe zu werten sind. In der Elektrophorese bieten beide - hoch und niedrig maligne Lymphome - das charakteristische Muster. In 85 - 90 % der Fälle liegt eine Hypalbuminämie vor, die bei der Hälfte der Patienten zu einer Erniedrigung des Gesamteiweißes führt. α_1-, α_2- und ß-Globulin-Fraktion sind in absteigender Häufigkeitsreihenfolge erhöht. Über die y-Glbuline läßt sich global keine Aussage machen, da dies je nach Entität - ob Immunglobulin-produzierend oder nicht - unterschiedlich ausfällt.

7. Therapieergebnisse

Als bedeutsamer Parameter für die klinische Relevanz der Kieler Einteilung in hoch und niedrig maligne Lymphome sind die Ergebnisse der Therapie zu werten. Wenn es sich auch nur um eine retrospektive Betrachtung der Therapieerfolge handelt, so macht doch der signifikante Unterschied der erreichten Remissionszahlen bzw. der Krankheitsprogredienz unter der Therapie die unterschiedlichen Therapieerfolge bei den niedrig und hoch malignen Formen deutlich. Konnte z.B. bei den niedrig malignen Lymphomen in 53,6 % der Fälle eine länger als 6 Monate andauernde Remission erzielt werden, so lag dieser Prozentsatz bei den hoch malignen Lymphomen trotz aggressiver Therapie nur bei 14,2 %. Umgekehrt kam es in 17,1 % der hoch malignen Lymphome unter laufender Therapie zu einer Progredienz der Erkrankung, bei den niedrig malignen Formen in 5,5 % der Fälle.
Wie schon erwähnt, soll auf einen Vergleich verschiedener Therapiearten an dieser Stelle verzichtet werden. Hier stellt die Kieler Lymphomgruppe demnächst zu veröffentlichende erste Therapieergebnisse der prospektiven Studie in Aussicht.

8. Überlebenswahrscheinlichkeiten

Betrachtet man die Überlebenswahrscheinlichkeit der den einzelnen Entitäten zugehörigen Lymphome, so fällt die deutliche Fächerung der Überlebenswahrscheinlichkeitskurven ins Auge. Sie deckt teilweise erhebliche prognostische Unterschiede zwischen den verschiedenen Entitäten auf. Ein Vergleich zwischen unseren Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit und den entsprechenden Kurven der Kieler Lymphomgruppe, zeigt eine weitgehende Übereinstimmung bezüglich der Reihenfolge der mittleren Überlebenswahrscheinlichkeit. Unter den niedrig malignen Lymphomen hat in jedem Fall die CLL die günstigste Prognose. Die mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit des lymphoplasmozytoiden, zentrozytischen und des zentrozytisch-zentroblastischen Lymphoms liegen sowohl in unserem Krankengut als auch in dem der Kieler Lymphomgruppe zwischen 20 und 25 Monaten. Die hoch malignen Lymphome weisen demgegenüber signifikant schlechtere Überlebenszeiten auf. Das lymphoblastische Lymphom beinhaltet die ungünstigste Prognose aller NHL überhaupt. die mittlere Überlebenszeit liegt in unserem Krankengut bei 4, im Kieler Krankengut bei 6 Monaten. Die zweitschlechteste Prognose weist in beiden Analysen das immunoblastische Lymphom auf. Patienten mit einem zentroblastischen Lymphom haben, entsprechend ununseren Ergebnissen, eine mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit von 13 Monaten, bei der Kieler Analyse von 18 Monaten (zur Neuordnung des zentrozytischen und des zentroblastischen Lymphoms in eine Gruppe mit intermediärer Prognose siehe Abschnitt C der Diskussion).
Aus dieser deutlichen Fächerung der Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit sowie aus den sich daraus ableitenden erheblichen prognostischen Unterschiede der einzelnen Entitäten ergibt sich eine bedeutende klinische Relevanz der Kiel-Klassifikation der NHL. Diese Feststellung ge-

winnt an Bedeutung durch die Tatsache, daß sich die bisher gewonnenen Ergebnisse nicht nur aus den verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeiträumen der prospektiven Studie der Kieler Lymphomgruppe ableiten, sondern sich auch in den lang laufenden retrospektiven Analysen unseres und des Kieler Krankengutes bestätigen lassen.

9. Todesursachen

Zuletzt sei noch kurz auf die Todesursachen der Patienten mit niedrig bzw. hoch malignem Lymphom eingegangen. Schon durch die prozentuale Anzahl der verstorbenen Patienten wird die Einteilung in hoch und niedrig maligne Lymphome bestätigt. Während bei den niedrig malignen Lymphomen 42,7 % der Patienten verstarben, ist dieser Anteil bei den hoch malignen Lymphomen mit 68,3 % bedeutend höher. Wie schon die unterschiedliche Erstsymptomatik und die ausgeprägte Neigung zu einer Organmanifestation der hoch malignen Lymphome erwarten läßt, sind vor allem die aus einem Organbefall sich ergebenden Komplikationen die häufigste Todesursache (nach Herz-/Kreislaufversagen). Interessant ist bei den hoch malignen Lymphomen die relativ hohe Zahl der an einer zerebralen Manifestation verstorbenen Patienten. Sie macht in unserem Krankengut nahezu ein Drittel aller Todesursachen aus. Auch die Kieler Lymphomgruppe hat in ihren Fällen eine hohe Inzidenz einer Beteiligung des ZNS (bei 28 % der hoch malignen Lymphome) gefunden (20).
Auch hier bestätigt sich die klinische Relevanz der Einteilung in niedrig bzw. hoch maligne Lymphome, wobei letztere durch ihre aggressive Ausbreitung in einer Vielzahl der Fälle sehr schnell ad exitum führen. Demgegenüber herrschen bei den niedrig malignen Lymphomen als Todesursache die bei Knochenmarksdepression bzw. Insuffizienz des Immunsystems sich ergebenden Folgen vor.

C. Offene Fragen und Probleme

Im dritten Teil der Diskussion sollen noch offene Fragen und Probleme der Non-Hodgkin-Lymphome besprochen und erörtert werden. Sie betreffen

1. die Schwierigkeiten einer eindeutigen Klassifizierung und genauen Subklassifizierung der einzelnen Entitäten der NHL;
2. die klinische Relevanz und prognostische Bedeutung einer Modifizierung der Ann-Arbor-Stadieneinteilung im Falle einer primär extranodalen Manifestation des NHL, sowie die Notwendigkeit eines einheitlichen diagnostischen Vorgehens zur Erfassung nicht nur des vorliegenden klinischen Stadiums sondern auch des pathologischen Stadiums durch entsprechende histopathologische Untersuchungen;
3. die Bedeutung der neuerdings in die allgemeine Diskussion gebrachte intermediäre Prognose bei NHL vom sogenannten mittleren Malignitätsgrad.

1. Zur Problematik der histopathologischen Diagnosestellung

Sowohl in unserem Krankengut als auch in dem der Kieler Lymphomgruppe wird in einer bestimmten Anzahl der Fälle von unklassifizierbaren Lymphomen berichtet. Dieser Prozentsatz beträgt bei uns ca. 4 %, die Kieler Lymphomgruppe gibt ihn mit 5,2 % an (5). Diese Tatsache wirft eine Problematik auf. Jede - wie auch immer konzipierte - Klassifikation der NHL steht und fällt letztlich mit ihrer Reproduzierbarkeit. Nun sind die Schwierigkeiten bei der histopathologischen Beurteilung der verschiedenen Karzinome im allgemeinen und der histologischen Klassifizierung von Neoplasien des lympho-retikulären Systems im besonderen hinreichend bekannt. Auf die gleich gelagerte

Problematik weisen diejenigen unserer Fälle hin, bei denen durch verschiedene Pathologen unterschiedliche Diagnosen gestellt wurden.
Von der Kieler Lymphomgruppe wurde zur Klärung dieser Problematik eine Studie durchgeführt (15), in der drei verschiedenen hämatologisch interessierten Pathologen histologische Präparate zur diagnostischen Beurteilung gemäß der Kiel-Klassifikation vorgelegt wurden. Bei der Auswertung der dabei resultierten Ergebnisse wurde unterschieden zwischen primärem und sekundärem Konsens, wobei der primäre Konsens die Anzahl der übereinstimmenden Diagnosen vor - und der sekundäre Konsens die Anzahl der übereinstimmenden Diagnosen nach erfolgtem Vergleich der Präparate, Kenntnisnahme der dazugehörigen klinischen Daten und Besprechung der gewonnenen Ergebnisse durch die Pathologen bedeutet. Hierdurch kristallisierte sich folgendes heraus: bezüglich der prognostisch und therapeutisch sehr relevanten Einteilung in hoch und niedrig maligne Lymphome wurde in 86,8 % ein primärer Konsens erzielt, während in 98,3 % ein sekundärer Konsens erreicht werden konnte. Bei der Einteilung in die einzelnen Entitäten der NHL werden die Dissensen und damit die vorliegenden Schwierigkeiten deutlicher: der primäre Konsens war mit 60,7 % evident niedriger als der sekundäre mit 89,6 %. Als besonders problematisch erwies sich dabei die Beurteilung des zentrozytischen Lymphoms, die Abgrenzung zwischen der CLL und dem lymphoplasmozytoiden Lymphom, sowie die Beurteilung der Übergangsformen pleomorphes lymphoplasmozytoides Lymphom in immunoblastisches Lymphom und zentrozytisch-zentroblastisches Lymphom in zentroblastisches Lymphom. Auch in den uns vorliegenden Fällen von nicht eindeutig zu klassifizierenden Lymphomen lagen zum Teil die Beurteilungen verschiedener hämatologisch versierter Pathologen vor, die ebenfalls bei den oben genannten Entitäten zu unterschiedlichen Diagnosen kamen.

Wie die Prozentzahlen des sekundären Konsens in der Kieler Studie zeigen, wird die Treffsicherheit der histopathologischen Diagnose durch die Diskussion und Besprechung der beurteilten Präparate deutlich erhöht. Bedenkt man, daß die verschiedenen Entitäten eine zum Teil erheblich differente prognostische und therapeutische Relevanz beinhalten, so impliziert dies die Notwendigkeit einer genauen Diagnosestellung. Demnach wäre für die Diagnose histologisch nicht eindeutig zu klassifizierender Fälle die vergleichende Beurteilung eines kompetenten Pathologenteams wünschenswert, um die diagnostische Treffsicherheit zu erhöhen. Die gleiche Forderung wurde von der Kieler Lymphomgruppe (15) und von Jones et al (21) erhoben. Aggraviert wird die Notwendigkeit dieser durch vergleichende Beurteilung abgesicherten Diagnostik durch die Tatsache, daß mit zunehmenden Forschungsergebnissen und längeren Verlaufsbeobachtungen der nach der Kiel-Klassifikation eingeteilten Krankheitsfälle nach neueren Veröffentlichungen (23) sich prognostische Unterschiede bezüglich zytomorphologisch differenter Untergruppen innerhalb einzelner Entitäten der NHL ergeben. Sie sind in den Tabellen 52 und 53 aufgezeigt. Mit der Erfassung dieser subtilen und sehr speziellen zytomorphologisch definierten Untergruppen wäre ein auf dem Gebiet der malignen Lymphome weniger erfahrener Allgemeinpathologe sicher überfordert. Sollte sich die klinische Notwendigkeit dieser Subklassifizierung wegen ihrer prognostischen und therapeutischen Relevanz in der Folge bestätigen, so ist die Forderung nach einer histologischen Beurteilung vorliegender Präparate durch mehrere spezialisierte Pathologen dringendes Gebot.
Als weiterer Vorteil dieses diagnostisch vereinheitlichten Vorgehens ergibt sich die bessere Vergleichbarkeit der aus verschiedenen Kliniken stammenden Analyse von Krankheitsverläufen. Würde die histologische Beurteilung

schwierig zu klassifizierender Präparate bzw. die Bestimmung zytomorphologisch zu erfassender Untergruppen in der Hand eines Expertenteams liegen, wäre eine wesentlich bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Studien untereinander und eine damit verbundene deutlich höhere Aussagekraft möglich.

Haupttypen	Subtypen
Ml, lymphozytisch, CLL	
ML, lymphozytisch, andere	
ML, lymphoplasmozytoides Immunozytom	lymphoplasmozytisch lymphoplasmozytoid pleomorph
ML, zentrozytisch	kleinzellig großzellig
ML, zentrozyt.-zentrobl. a) follikulär, mit Sklerose b) follikulär, ohne Sklerose c) follikulär u. diffus ohne Sklerose d) follikulär u. diffus mit Sklerose e) diffus	

Tab.52 Kiel-Klassifikation der niedrig u. hoch malignen und 53: Lymphome mit Untergruppen (nach Krüger et al. 23)

Haupttypen	Subtypen
ML, zentroblastisch	monomorph polymorph immunobl. Variante
ML, lymphoblastisch a) Burkitt b) convoluted cell c) unklassifiziert	
ML, immunoblastisch	monomorph plasmablastisch plasmazytisch

2. Zur Problematik der Stadieneinteilung und Stadiendiagnostik

a) Stadieneinteilung

Die Prinzipien des therapeutischen Vorgehens bei NHL leiten sich nicht nur von der histologischen Klassifizierung sondern auch von dem Ausbreitungsgrad der Erkrankung ab. Die Ann-Arbor-Stadieneinteilung, ursprünglich für die Erfassung des Krankheitsstadiums des Morbus Hodgkin entwickelt, beruht auf der Hypothese der unizentrischen Entstehung der Lymphome und ihrer mehr oder weniger raschen, aber überwiegend kontinuierlichen Ausbreitung von diesem Ursprungsort. Entsprechend dieser Vorstellung wird bei der Lymphogranulomatose in lokoregional begrenzten Erkrankungsformen die lokale oder erweiterte Bestrahlung mit kurativem Ziel als Therapie und in fortgeschrittenen Stadien die systemische Polychemotherapie angewendet. Die Erfolge, die durch die Anwendung dieses Prizips bei der Lymphogranulomatose zu erzielen waren, haben zu seiner Übertragung auf das Gebiet der NHL geführt. Allerdings weist der Ausbreitungsmodus der NHL - verglichen mit dem Morbus Hodgkin - in einigen wesentlichen Punkten Besonderheiten auf. Wie viele Fälle sowohl in unserer Studie als auch in der Kieler Lymphomgruppe gezeigt haben, entwickeln sich NHL häufig extranodal. Außerdem besteht eine größere Tendenz der NHL, sich intralymphatisch über das von Brittinger et al. (8) so bezeichnete "zentrale" lymphatische System - das sich in den beim Morbus Hodgkin üblichen Bestrahlungsfeldern widerspiegelt - hinaus auszudehnen, periphere Lymphknotenregionen mitzubefallen und in einem vergleichsweise höheren Prozentsatz eher zu generalisieren. Die einfache Übertragung der Ann-Arbor-Stadieneinteilung kann aus diesem Grund den NHL nicht vollends gerecht werden. In unserem Krankengut beobachteten wir in einer Vielzahl der Fälle einen primär extranodalen

und damit Organbefall der NHL, z.B. in Form eines großen exulzerierten malignen Lymphom des Magens. Entsprechend der früh einsetzenden klinischen Symptomatik, der damit verbundenen baldigen Diagnosestellung und der Möglichkeit einer kurativen Therapie durch totale Gastrektomie konnten bei diesen Patienten lang anhaltende rezidivfreie Remissionen erzielt werden. Gemäß der Ann-Arbor-Stadieneinteilung liegt bei nicht lokalisiertem extralymphatischen Befall bereits ein Stadium IV vor. Hier wird deutlich, daß die Ann-Arbor-Stadieneinteilung als solche durch ihre auf einem kontinuierlichen Ausbreitungsmodus beruhende Hypothese den diesbezüglich anders gelagerten NHL letztlich nicht gerecht werden kann.
Von Musshoff et al. (29) wurde schon 1975 eine Modifizierung der Ann-Arbor-Einteilung veröffentlicht, die jetzt - mit zunehmender Kenntnis der Verlaufsformen von NHL - an Bedeutung und klinischer Relevanz gewinnt. Sie unterscheidet grundsätzlich in primär nodalen und primär extranodalen Befall (Tabelle 54a und b)

Primär nodaler Befall
I - Befall einer Lymphknotenregion
II_1 - Befall von zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II_1) oder einer Lymphknotenregion mit lokalisiertem Übergang auf ein benachbartes Organ oder Gewebe (II_{1E})
II_2 - Befall von zwei nicht benachbarten oder mehr als zwei benachbarten Lymphknotenregionen ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II_2) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (II_{2E})
III - Befall von Lymphknotenregionen ober- und unterhalb des Zwerchfells (III) einschließlich eines lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III_E) oder Milz (III_S) oder von beiden (III_{ES})
IV - Lymphknotenbefall mit diffusem oder disseminiertem Befall extralymphatischer Organe und Gewebe

Tab.54a: Musshoff-Stadieneinteilung der NHL

Primär extranodaler Befall
I - Befall eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (I_E)
II_1 - Befall eines extralymphatischen Organs einschl. der regionalen Lymphknoten oder eines weiteren benachbarten extralymphatischen Organs ober- oder unterhalb des Zwerchfells (II_{1E})
II_2 - Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall, der über die regionalen Lymphknoten hinausgeht und auch einen weiteren lokalisierten Organbefall einschließen kann (II_{2E})
III - Befall eines extralymphatischen Organs und Lymphknotenbefall ober- und unterhalb des Zwerchfells einschl. eines weiteren lokalisierten Befalls eines extralymphatischen Organs oder Gewebes (III_E) oder der Milz (III_S) oder von beiden (III_{ES})
IV - Diffuser oder disseminierter Organbefall mit oder ohne Lymphknotenbefall

Tab.54b: Musshoff-Stadieneinteilung der NHL (Modifikation der Ann-Arbor-Stadieneinteilung)

Die Gliederung der Ann-Arbor-Einteilung, in der die Stadien I und II eine lokal begrenzte und die Stadien III und IV eine ausgedehnte bzw. generalisierte Ausbreitung der Erkrankung anzeigen, wird in dieser Modifikation zugunsten der den NHL eigenen Ausbreitungsart modifiziert. Die klinische Relevanz dieser spezifischen Stadieneinteilung wird an dem hohen Prozentsatz primär extranodaler Manifestationen der NHL deutlich. Auch die Bedeutung der in der Musshoff-Modifikation neuen Einteilung in Stadium II_1 und II_2 für primär nodalen und primär extranodalen Befall ist bereits bestätigt. So konnte durch radiotherapeutische Untersuchungen (3, 4) gezeigt werden, daß das Stadium II_2 vor allem bei prognostisch ungünstigen NHL mit dem hohen Risiko der bereits eingetretenen Generalisation belastet ist.

Besonderheiten bezüglich der Stadieneinteilung bieten die NHL bei Kindern. Hier handelt es sich fast ausschließlich

um hoch maligne Formen, die ein besonderes Ausbreitungsmuster erkennen lassen. Murphy (28) hat 1978 für diese Erkrankungen eine eigene Stadieneinteilung und eine entsprechend spezifische Therapie ausgearbeitet. In dieser Einteilung wird nicht nur die Anzahl und Lokalisation, sondern auch die Masse der Krankheitsherde als therapeutisch und prognostisch wichtige Parameter berücksichtigt.- Wie schon im Kapitel Untersuchungsmaterial und Methoden erwähnt, besteht für die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung in einem hohen Prozentsatz generalisierten CLL eine eigene von Rai et al (34) vorgeschlagene Stadieneinteilung, die zeigt, daß vor allem der Anämie und/oder der Thrombozytopenie eine prognostisch ungünstige Bedeutung zukommt. Die klinische Brauchbarkeit dieser Einteilung und das aus ihr abgeleitete therapeutische Vorgehen wurde inzwischen durch viele klinische Studien bewiesen. Ob eine gleiche gesonderte Stadieneinteilung bei dem lymphoplasmozytoiden Immunozytom, das der CLL im klinischen Erscheinungsbild, im histologischen Präparat und bezüglich einer frühen Generalisation (Knochenmarksbefall bei CLL in 76 %, beim lymphoplasmozytoiden Lymphom in 67 % unserer Fälle) sehr ähnlich ist, scheint denkbar zu sein. Eine Klärung dieser Frage darf aus der in Vorbereitung befindlichen Veröffentlichung von Stacher et al (20) erwartet werden, in der speziell die CLL und das lymphoplasmozytoide Lymphom miteinander verglichen werden.

b) Stadiendiagnostik

Bei der Auswertung unseres Krankengutes gestaltete sich die retrospektive Stadieneinteilung vor allem weiter zurückliegender Fälle schwierig, da bei der Erfassung des Ausbreitungsgrades der Erkrankung kein einheitliches Verfahren vorlag. Anläßlich des Zusammenschlusses verschiedener Kliniken zur Kieler Lymphomgruppe wurde ein

gemeinsamer diagnostischer Stufenplan zur Erfassung des vorliegenden Stadiums der Erkrankung erarbeitet. Ziel dieses Planes ist die möglichst exakte und konsequente Erfassung des pathologischen Stadiums. Wie eine große Anzahl unserer Fälle gezeigt haben, geht das pathologische Stadium sehr oft über das klinisch faßbare Stadium hinaus, so daß nach Möglichkeit die Stadienfestlegung anhand des durch histopathologische Untersuchungen bestimmten pathologischen Staging vorgenommen werden sollte. Diesem gründlichen und dadurch sehr invasiven diagnostischen Vorgehen sind allerdings erfahrungsgemäß Grenzen gesetzt durch medizinisch-ethische Überlegungen und durch den Kooperationswillen des Patienten.
In Tabelle 55 ist der von der Kieler Lymphomgruppe erarbeitete Stufenplan zur Erfassung des vorliegenden pathologischen Stadiums wiedergegeben.

1.-Anamnese und körperliche Untersuchung -Hämatologische und übliche klinisch-chemische Untersuchungen einschl. der quantitativen Immunglobulinbestimmung u. der Serum-Immunelektrophorese -Röntgenuntersuchung v.Thorax (ev. Hilustomographie) -ev. Röntgenuntersuchung v. Skelett und Magen -bei nicht palpabler Milz Milzszintigraphie -Lymphangiographie und/oder Sonographie / Computertomographie des Abdomen -Hals-Nasen-Ohren-fachärztliche Untersuchung -Liquoruntersuchung (stets bei lymphobl. Lymphom) -Zytologische Knochenmarksuntersuchung
Wenn kein Stadium IV: 2.-Histologische Knochenmarksuntersuchung
Wenn kein Stadium IV: 3.-Perkutane Leberbiopsie
Wenn kein Stadium IV: 4.-Laparoskopie mit multiplen Biopsien aus Leber, Milz und eventuell Lymphknoten
Wenn kein Stadium IV und Art der Therapie abhängt vom pathologischen Staging: ⟶

5. Explorative Laparotomie: Exploration des Abdomen, Splenektomie, Keilexzisionen aus beiden Leberlappen, multiple Lymphknotenbiopsien aus Retroperitoneum, Mesenterium, Milz- und Leberhilus

Tab.55: Diagnostischer Stufenplan zur Erfassung des pathologischen Stadiums der NHL (Brittinger et al, 8)

Bei diesem diagnostischen Vorgehen können die Stufen 1, 2 und 3 als obligatorisches Grundprogramm angesehen werden. Hat sich in den klinischen Stadien I-III durch Knochenmarksuntersuchungen sowie Leberbiopsien und gegebenenfalls weitere histologische Untersuchungen von Organen, bei denen der klinische oder röntgenologische Verdacht auf einen Lymphombefall besteht, kein pathologisches Stadium IV nachweisen lassen, kann bei diesen Patienten das Vorgehen entsprechend den Stufen 4 und 5 des diagnostischen Programms erforderlich werden, vor allem, wenn die Entscheidung für eine Therapieart davon abhängt.
Wie schon bei der Frage einer zentralisierten Befundung schwieriger Präparate durch ein spezialisiertes Pathologenteam erwähnt, beinhaltet dieses diagnostisch einheitliche Vorgehen eine - im Hinblick auf weitere Erforschung der malignen Lymphome sehr wünschenswerte - wesentlich bessere Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe von NHL.

3. Non-Hodgkin-Lymphome vom mittleren Malignitätsgrad?

Die klinische Relevanz der in der Kiel-Klassifikation vorliegenden Haupteinteilung in hoch und niedrig maligne Lymphome darf nach allen vorliegenden Ergebnissen als gesichert angenommen werden. Bei der Betrachtung der Kurven der Überlebenszeit der einzelnen Entitäten ergibt sich das typische fächerförmige Bild (siehe Abb.21, Seite 72) Von Brittinger et al. (8) wurde nun - entsprechend den

aus ihnen Studien resultierten Überlebenskurven - die Tatsache herausgearbeitet, daß die Kurve der Patienten in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien III und IV des zentrozytischen Lymphoms während der ersten Beobachtungsmonate flach abfiel, wie es für NHL vom niedrigen Malignitätsgrad typisch ist, im weiteren Verlauf jedoch auf das Niveau fiel, das bei Patienten mit einem zentroblastischen Lymphom in denselben Stadien zu beobachten war. Dagegen unterschied sich seinerseits das zentroblastische Lymphom insofern von den anderen beiden hoch malignen Lymphomen, als die Überlebenswahrscheinlichkeitskurve nach einem initialen steilen Abfall ein Plateau erreichte, das nach 18 Monaten wesentlich höher als beim immunoblastischen und lymphoblastischen Lymphom lag. Auch in unserem Krankengut hat das zentrozytische Lymphom von allen niedrig malignen Lymphomen die relativ schlechteste mittlere Überlebenswahrscheinlichkeit und damit die schlechteste Prognose, während das zentroblastische Lymphom die deutlich bessere Überlebenswahrscheinlichkeit - verglichen mit lymphoblastischem und immunoblastischem Lymphom - bietet. Diese mittleren Überlebenswahrscheinlichkeiten liegen mit 13 Monaten für das zentroblastische Lymphom und 20 Monaten für das zentrozytische Lymphom relativ nah zusammen. Obwohl der Kurvenverlauf der Überlebenswahrscheinlichkeit und die Übereinanderprojektion der Kurven in unserer Analyse aus schon angeführten Gründen nicht sehr aussagekräftig ist, so kann doch die auffallende Parallelität im Verlauf der Kurven des zentrozytischen und des zentroblastischen Lymphoms - wie in Abbildung 22 dargestellt - als Bestätigung der Relevanz einer Zusammenfassung dieser beiden Entitäten zu einer prognostisch intermediären Gruppe verstanden werden.

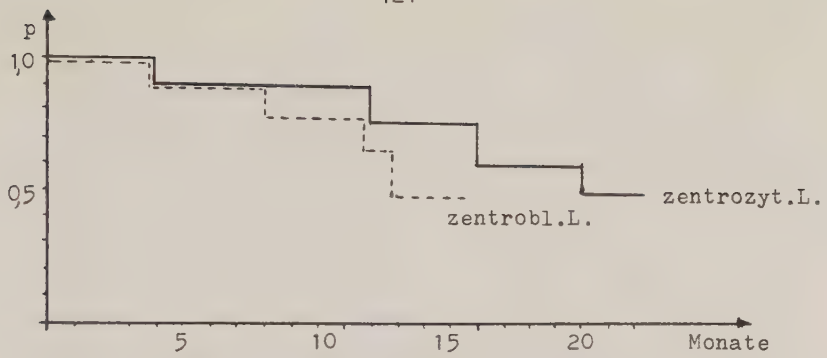


Abb.22: Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit des zentrozytischen und des zentroblastischen Lymphoms

Das zentrozytische und das zentroblastische Lymphom nehmen also aus klinisch-therapeutischer Sicht eine Intermediärstellung zwischen den Hauptkategorien der NHL vom niedrigen und vom hohen Malignitätsgrad ein.
Ob die relativ ungünstige Überlebenswahrscheinlichkeit des zentrozytischen Lymphoms allein durch den Anteil der großzelligen Untergruppe mit ihrer bekanntermaßen ungünstigen Prognose bedingt ist, bleibt noch offen. Hier sind die Ergebnisse weiterer Studien abzuwarten. Für den therapeutischen Ansatz des Klinikers ist aber schon das Wissen um die intermediäre Prognose des zentrozytischen und des zentroblastischen Lymphoms von großer Bedeutung.

V. Zusammenfassung

In der Folge eines durch Fortschritte in der Immunforschung bedingten neuen Verständnisses der Non-Hodgkin-Lymphome erarbeitete die Kieler Lymphomgruppe die sogenannte Kiel-Klassifikation der malignen NHL.
Ziel dieser Arbeit war es, die Kiel-Klassifikation auf ihre klinische Relevanz und Brauchbarkeit anhand unseres Krankengutes zu überprüfen, die sich aus unseren Fällen ergebenden klinischen und prognostischen Charakteristika der einzelnen Entitäten herauszuarbeiten und mit entsprechenden Analysen der Kieler Lymphomgruppe zu vergleichen und - soweit dies im Rahmen einer statistischen Arbeit möglich ist - einen Diskussionsbeitrag zu noch im Fluß befindlichen offenen Fragen, die NHL betreffend, zu leisten.
Die Kurven der Überlebenswahrscheinlichkeit, als bester Parameter für die prognostische Relevanz der Kiel-Klassifikation, zeigten eine erhebliche prognostische Überlegenheit der Patienten mit einem niedrig malignen Lymphom. Als weitere wichtige Parameter für die gerechtfertigte Einteilung in hoch und niedrig maligne Lymphome erwiesen sich - in der Reihenfolge ihrer Aussagekraft - die deutlich besseren Therapieergebnisse der niedrig malignen Lymphome, die sich in den Prozentzahlen von erzielten lang anhaltenden Remissionen widerspiegeln, die geringere Tendenz zu einer fulminanten und multiple Organsysteme infiltrierenden Generalisation - wie wir sie bei einer Vielzahl von Patienten mit hoch malignen Lymphomen sahen - sowie die prozentual kleinere Inzidenz fortgeschrittener Stadien bei niedrig malignen Lymphomen.
Diese mit den in der Kieler Analyse gewonnenen Daten weitgehend übereinstimmenden Resultate zeigen, daß der in der Kiel-Klassifikation getroffenen pathologisch-anatomischen

Unterscheidung in NHL von niedrigem und von hohem Malignitätsgrad vergleichbare klinisch und prognostisch differente Kategorien entsprechen. Die nachgewiesene Relevanz der Kiel-Klassifikation, ihre fundierte immunmorphologische Grundlage, ihre allgemeine Verständlichkeit und weitgehende Reproduzierbarkeit rechtfertigen ihren großen klinischen und therapeutischen Nutzen.
Die in letzter Zeit in die Diskussion gebrachten malignen Lymphome mit intermediärer Prognose ließen sich auch an unserem Krankengut verifizieren, so daß man in der Folge von einer Dreiteilung der NHL in Lymphome vom niedrigen, mittleren und hohen Malignitätsgrad ausgehen und in daraus resultierende therapeutische Überlegungen miteinbeziehen muß.
Die klinische Bedeutung der zum Teil subtilen, zytomorphologisch definierten Untergruppen, wie sie von Lennert und Mohri erarbeitet wurden, muß sicher durch weitere prospektive Studien auf prognostische Differenzen hin untersucht werden.
Bezüglich der Stadieneinteilung bei NHL wäre zu wünschen, daß die dem Ausbreitungsmodus dieser Lymphome gerechteren - nach Musshoff modifizierten - Ann-Arbor-Stadieneinteilung sich durchsetzt, da sie eine präzisere Erfassung des vorliegenden Krankheitsstadiums ermöglicht.

Abschließend kann festgestellt werden, daß mit der Kiel-Klassifikation dem Kliniker eine dem immunologischen Wissensstand gerechte und im Hinblick auf prognostische Differenzen und therapeutische Konsequenzen klinisch sehr relevanten Einteilung der NHL an die Hand gegeben ist, deren weitere Entwicklung und Verbesserung vorangetrieben und dem klinisch tätigen Arzt zugänglich gemacht werden sollte.

VI. Literaturverzeichnis

1. Bartels H, Burger A, Common H, Donhuijsen-Ant R, Graubner M, Grupp HJ, Huhn D, Leopold H, Nowicki L, Nürnberger R, Rühl U, Waldner R
   - Klinik und Prognose des zentroblastisch-zentrozytischen und des zentroblastischen Lymphoms
   in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed) U&S, München-Wien-Baltimore, 1979

2. Bennett MH, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM
   - Classification of non-Hodgkin´s Lymphomas (Letter to the Editor) Lancet II (1974) 405-406

3. Bitran JD, Kinzie J, Sweet DL, Variakojis D, Griem ML, Goloms HM, Miller JB, Oetzel N, Ultmann JE
   - Survival of patients with localized histiocytic lymphoma
   Cancer 39: 342 (1977)

4. Blackledge G, Bush H, Dodge OG, Crowther D
   - A study of gastro intestinal lymphoma
   Clin. Oncol. 5: 209 (1979)

5. Brittinger G, Bartels H, Burger A, Dühmke E, Fülle H, Gunzer U, Heinz R, Huhn D, Löhr GW, Musshoff K, Nowicki L, Pfoch M, Pralle H, Schmalhorst U,
   - Grundlagen und bisherige Ergebnisse der prospektiven Studie der Kieler Lymphomgruppe über NHL
   in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed) U&S, München-Wien-Baltimore, 1979

6. Brittinger G, Bartels H, Bremer K, Dühmke E, Gunzer U, Stein H
   - Klinik der NHL entsprechend der Kiel-Klassifikation CLL, zentrozyt.-zentrobl. Lymphom, lymphobl. Lymphom immunobl. Lymphom
   in: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien Löffler (Ed), JF Lehmanns, München 1976

7. Brittinger G, Schmalhorst U, Bartels H, Fülle HH, Gerhartz H, Gremmel H, Grisar T, Grupp HJ, Gunzer U, Huhn D, Koeppen KM, Kubanek B, Leopold H, Löffler H, Löhr GW, Nowicki L, Rühl U, Schmidt M, Stacher A, Theml A, Lennert L
   - Principles and present status of a prospective multicenter study on the clinical relevance of the Kiel-classification
   Blut (in Vorbereitung)

8. Brittinger G, Musshoff K, Bremer K, Meusers P
   - Grundlagen und allgemeine Therapieprobleme der NHL
   in: Der Internist 21, 493-501, Springer Verlag 1980

9. Carbone PP, Kaplan HS
- Reports of the committee on Hodgkin's disease staging classification
Cancer Res. 31, 1860-1861 (1971)

10. Dühmke E
- Zur klinischen Relevanz der histologischen Differenzierung der malignen NHL nach der Kiel-Klassifikation
Strahlentherapie 152, 129 (1976)

11. Gatien JG, Schneeberger EE, Parkman R, Merler E
- Isolation on discontinous gradients of bovine albumin of a subpopulation of human lymphocytes exhibiting precursor characteristics
Eur.J.Immunol. 5, 306-312 (1975)

12. Gatien JG, Schneeberger EE, Merler E
- Analysis of human thymocyte subpopulations using discontinuous gradients of albumin
Eur.J.Immunol. 5, 312-317 (1975)

13. Gerard-Marchant R, Hamlin R, Lennert J, Rilke F, Stansfeld AG, van Unnik J,
- Classification of NH-Lymphomas
(Letter to the Editor) Lancet II, 406-408 (1974)

14. Gunzer U, Bartels H, Burger A, Common H, Dabag S, Fülle HH, Huhn D, Leopold H, Löffler H, Nowicki L, Vogt W, Waldner R
- Klinik und Prognose des lymphoblastischen Lymphoms
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

15. Fischer R, Georgii A, Hübner K
- Vergleichende Beurteilung von NHL (Kiel-Klassifikation) durch verschiedene Untersucher
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

16. Hallen J
- Discrete Gammaglobulin (M) Components in Serum Clinical study of 150 Subjects without Myelomatosis
Acta.med.scand.Suppl. 462, 71 (1966)

17. Hansen MM
- Chronic lymphocytic leucemia
Scand.J.Haemat.Suppl. 18 (1973)

18. Heilmeyer L, Mössner G, Hess K
- Die lymphatische Leukämie
Klinische Wochenschrift 37, 790 (1959)

19. Helmbrecht H
- Statistische Untersuchung an 110 Patienten mit CLL
Inaugural-Dissertation, München 1977

20. Jellinger K
- Maligne Lymphome des Zentralnervensystems
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

21. Jones SE, Butler JJ, Byrne GE, Coltman CA, Moon TE
- Histopathologic review of lymphoma cases from the Southwest Oncology Group
Cancer 39, 1071-1076 (1977)

22. Kaiserling E
- Klassifikation der Hodgkin oder Non-Hodgkin-Lymphome
Diagnose und Therapie von Leukämien u. malignen Lymphomen, in: Klinikarzt 7, 689-697 (1978)

23. Krüger G, Fischer R
- Klassifikationsschemata des malignen NHL
in: Der Internist 21, 483-492, Springer Verlag (1980)

24. König E, Schmalhorst U, Bartels H, Brunswicker A, Common H, Graubner M, Heinz R, Leopold H, Mende S, Nowicki L, Nürnberger L, Theml H, Zitzelsberger G
- Klinik und Prognose des zentrozytischen Lymphoms
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

25. Lennert K
- Klassifikation und Morphologie der NHL
Hämatologie und Bluttransfusion 18, 145-166 (1976)

26. Lukes RJ, Collin RD
- Immunologic characterization of human malignant lymphomas
Cancer 34, 1488 (1974)

27. Meusers P, Bremer K, Bartels H, Brunswicker F, Burger A, Common H, Heinz R, Leopold H, Löffler H, Nowicki L, Vogt W, Waldner R
- Klinik und Prognose des immunoblastischen Lymphoms
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

28. Murphy SB
- Childhood non Hodgkin's lymphoma
N Engl.J.Med. 299, 1446 (1978)

29. Musshoff K, Schmidt-Vollmer H
- Prognosis of non Hodgkin's lymphomas with special emphasis on the staging classification
Z Krebsforschung 83, 323 (1976)

30. Nieuwenhuis P, Keuning FJ
- Germinal centres and the origin of the B-cell system
Immunology 26, 509-519 (1974)

31. Pralle H, Roux A, Graubner M, Fischer J, Löffler H
- Therapieresultate bei Haarzell-Leukämie
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

32. Rappaport H
- Tumors of the hematopoetic system
Atlas of tumor pathology, Sect.III, Fasc.8
ARP,AFIP, Washington DC (1966)

33. Rosenberg SA
- Validity of the Ann-Arbor-staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas
Cancer treatment, Rep 61, 1023-1027 (1977)

34. Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack, BS
- Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia
Blood 46: 219 (1975)

35. Stacher A, Bartels A, Bremer K, Brunswicker F, Common H, Fülle HH, Gunzer U, Leopold A, Nowicki L, Oerter D, Pralle H, Theml H, Waldner R
- Klinik und Prognose der lymphoplasmozytoiden malignen Lymphome (Immunozytome)
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

36. Stacher A, Heinz R, Pralle H, Theml H, Brunswicker F, Burkert M, Common H, Fülle HH, Grisar T, Grüneisen A, Herrmann F, Leopold H, Liffers R, Meusers P, Nowicki L, Nürnberger R, Rengshausen H, Rühl U, Schoengen A, Schmidt M, Wirthmüller R, Schwarze EW, Brittinger G
- Lymphoplasmocytic/lymphoplasmocytoid lymphoma: A clinical entity distinct from chronic lymphocytic leucemia?
Blut (in Vorbereitung)

37. Spiro S, Galton DAG, Wiltshaw E, Lohmann RC
- Follicular lymphoma: A survey of 75 cases with special reference to the syndrome resembling chronic lymphocytic leucemia
Brit.J.Cancer 31, Suppl II, 60-72 (1975)

38. Stein H
- Immunchemische und immunozytologische Befunde bei NHL
Hämatologie und Bluttransfusion 18, 167-181 (1976)

39. Stein H
- Zur Charakterisierung maligner Lymphome Morphologie und immunologische Untersuchungen
in: Selecta 15, 1379-1388 (1979)

40. Theml H
- Die CLL
in: Handbuch der Inneren Medizin II,6, Begemann (Ed)
Springer, Berlin-Heidelber-New York (1978)

41. Theml H, Pralle H, Bartels H, Common H, Gunzer U, Huhn D, Leopold H, Meusers P, Nowicki L, Scholle H, Waldner R, Weissenfels J
- Offene Fragen zur Differentialdiagnose, Klinik und Therapie der CLL
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

42. Walter E
- Biomathematik für Mediziner
B.G. Teubner, Stuttgart (1975)

43. Westerhausen M
- Immunglobulinveränderungen bei der CLL
in: Leukämien und maligne Lymphome, Stacher (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1972)

44. Wiedemann B, Chrobák L, Kodonsek R, Indrák K
- Weitere Befunde bei der Beobachtung von 36 Kranken mit trichozellulärer Leukämie
in: Lymphknotentumoren, Stacher/Höcker (Ed)
U&S, München-Wien-Baltimore (1979)

Lebenslauf

Name:	Maria Leßmann	
Geburtsname:	Mohr	
Geburtsdatum:	26.6.1956	
Geburtsort:	Brilon-Wald	
Staatsangehörigkeit:	deutsch	
Religion:	röm.-kath.	
Eltern:	Heinrich Mohr Techn.Bundesbahn-Amtmann a.D.	Frieda Mohr geb.Brunner Hausfrau
Ehemann:	Franz-Josef Leßmann verheiratet seit 11.7.1981	
Beruf des Ehemanns:	z.Zt. Ableistung des Wehrdienstes als Arzt bei der Bundeswehr	

Schulbesuch:	1963-1966 Kreuzschule Neuss
	1966-1975 Schule Marienberg Neuss
	Abitur 1975
Studium:	1975-1981 Studium der Medizin an der Universität Düsseldorf
	Ärztliche Prüfung 2.11.1981
Beruf:	ab 1.12.1981 Tätigkeit als Ass.-Ärztin am Lukaskrankenhaus Neuss Abteilung f. Innere Medizin

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater, Prof. Dr. Fischer für die Überlassung des Themas sowie für Rat und Hilfe während der Ausführung der Arbeit.